

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Complicaciones biliares en trasplante hepático mediante la  
utilización de injertos procedentes de donantes con muerte  
circulatoria no controlada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**María Conde Rodríguez**

DIRECTORES

**Luis Carlos Jiménez Romero**

**Iago Justo Alonso**

**Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA.**



## **TESIS DOCTORAL**

COMPLICACIONES BILIARES EN TRASPLANTE HEPÁTICO MEDIANTE LA  
UTILIZACIÓN DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTES CON MUERTE  
CIRCULATORIA NO CONTROLADA

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

María Conde Rodríguez

**DIRECTOR**

Luis Carlos Jiménez Romero  
Iago Justo Alonso  
Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Departamento de Cirugía

TESIS DOCTORAL



***“Complicaciones biliares en trasplante hepático  
mediante la utilización de injertos procedentes de  
donantes con muerte circulatoria no controlada”***

**María Conde Rodríguez**

**Madrid, 2020**





“Ahora estoy convencido de que mis experiencias pueden ser muy útiles a quienes teman al fracaso después de haber realizado grandes esfuerzos”

Thomas Starzl





# AGRADECIMIENTOS

Quiero dar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta tesis que han hecho posible que llegara este momento:

- Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid, por su ayuda incansable, perseverancia en el trabajo y múltiples enseñanzas tanto en el ámbito quirúrgico como en el personal durante el período de la tesis y desde que lo conozco. El claro ejemplo de un espíritu de trabajo inagotable, constante, disciplinado y serio, que ha conseguido impregnar en todos los que nos acercamos a él un espíritu investigador.
- Al Dr. Iago Justo Alonso, Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid, trabajador incansable y tenaz, con grandes dotes para la investigación clínica, transmitiendo a los más jóvenes la ilusión y la necesidad de realizar dicha actividad. Su gran colaboración ha sido imprescindible para llevar a cabo este trabajo de tesis.
- Al Dr. Marcacuzco por su apoyo y a todo el equipo de la Unidad de Trasplante de Órganos Abdominales (cirujanos, enfermeras, auxiliares y administrativa), Coordinación de Trasplantes, Cuidados Intensivos, Anestesiología, Radiología, etc., sin cuya labor asistencial no hubiera sido posible realizar este trabajo.
- A todos los donantes y a sus familiares, por su generosidad en un momento tan delicado, porque sin ellos la actividad del trasplante no hubiera sido.
- A mi padre, por su insistencia en que hiciera esta tesis durante los últimos 10 años y creer en mí, creer que era capaz de alcanzar mi objetivo y animarme a ello. A mi madre, por ser mi ejemplo a seguir, personal y profesionalmente.
- A mi marido, por su apoyo, y a mis hijos porque el tiempo que les he robado en sus primeros meses.

Muchísimas gracias a todos



## ÍNDICE



## **ÍNDICE**

i. RESUMEN	I
II. SUMMARY	VII
III. ABREVIATURAS	XIII
IV. TABLAS Y FIGURAS	XIX
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.</b>	<b>3</b>
<b>1.2. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	<b>4</b>
<b>1.3. INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	<b>6</b>
<b>1.4. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	<b>10</b>
<b>1.5. DONACIÓN HEPÁTICA</b>	<b>11</b>
1.5.1. Donación en muerte encefálica	14
1.5.2. Donantes marginales o con criterios ampliados	14
1.5.2.1. Donación en muerte circulatoria. Clasificación	16
<b>1.6. MANTENIMIENTO, EXTRACCIÓN Y PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS</b>	<b>21</b>
<b>1.7. TÉCNICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	<b>24</b>
1.7.1. Hepatectomía e implante	24
1.7.2. Técnicas de reconstrucción biliar	24
1.7.2.1. Colédoco-coledocostomía	25
1.7.2.2. Hepatocolédoco-yeyunostomía en Y de Roux	27
<b>1.8. COMPLICACIONES POS-TRASPLANTE</b>	<b>30</b>
1.8.1. Disfunción primaria del injerto	30
1.8.2. Fallo primario del injerto	31
1.8.3. Lesión de isquemia-reperfusión	32

## **ÍNDICE**

1.8.4. Complicaciones vasculares	34
1.8.5. Complicaciones biliares	35
1.8.5.1. Patogenia y clasificación	35
1.8.5.1.1. Estenosis biliares anastomóticas (EBA)	38
1.8.5.1.2. Estenosis biliares no anastomóticas (EBNA)	41
1.8.5.1.3. Fuga biliar	51
1.8.5.1.4. Biliomas	53
1.8.5.1.5. Litiasis biliar	54
1.8.5.1.6. Síndrome de disfunción del esfínter de Oddi	55
1.8.5.1.7. Hemobilia	55
1.8.5.1.8. Ductopenia	56
1.8.5.1.9. Mucocoele	56
1.8.5.2. Factores de riesgo de complicaciones biliares	56
1.8.5.3. Diagnóstico de las complicaciones biliares	57
1.8.5.4. Resultados en TH con DMCc (tipo III)	58
1.8.5.5. Resultados en TH con DMCnc (tipo II)	61
1.8.5.6. Prevención de las lesiones isquémicas en TH con DMC	66
1.8.6. Infecciones	68
1.8.7. Rechazo	70
1.8.8. Complicaciones neurológicas y renales	71
1.8.9. Retrasplante	71
1.8.10. Mortalidad y supervivencia pos-TH	72

## **ÍNDICE**

<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>75</b>
2.1 JUSTIFICACIÓN	77
2.2 HIPÓTESIS	78
2.3 OBJETIVOS	79
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>81</b>
<b>3.1 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO</b>	<b>83</b>
3.1.1. Diseño del estudio	83
3.1.2. Lugar del estudio y aspectos ético-legales	83
3.1.3. Periodo de estudio y seguimiento	84
3.1.4. Población de estudio	84
3.1.5. Criterios de inclusión y exclusión	85
3.1.6. Muestra y grupos de estudio	86
3.1.7. Diagrama de flujo	87
<b>3.2. PROTOCOLO DE RECEPTORES. H.“12 DE OCTUBRE”</b>	<b>88</b>
3.2.1. Indicaciones y contraindicaciones de uso de DMCnc	88
3.2.2. Protocolo preoperatorio de candidatos a TH	89
<b>3.3. PROTOCOLO DE DMCnc. H.“12 DE OCTUBRE”</b>	<b>90</b>
3.3.1. Manejo del donante	90
3.3.1.1. Criterios de aceptación de injertos hepáticos del DMCnc	91
3.3.1.2. Criterios de exclusión de los injertos hepáticos de DMCnc	92
3.3.1.3. Perfusión regional normotérmica (PRN) del donante	92
3.3.2. Técnica del trasplante hepático	94
3.3.2.1. Técnica de extracción de órganos	94

## **ÍNDICE**

3.3.2.2. Técnica de implante hepático	96
<b>3.4. REGISTRO DE VARIABLES DEL DONANTE</b>	<b>97</b>
3.4.1. Variables durante la perfusión regional normotérmica (PRN)	97
3.4.2. Características de los donantes	98
3.4.2.1. Definición de las variables del donante	98
<b>3.5. REGISTRO DE VARIABLES DEL RECEPTOR</b>	<b>101</b>
3.5.1. Variables pre-TH	101
3.5.2. Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico	104
3.5.3. Variables pos-TH y complicaciones	105
3.5.4. Variables relacionadas con complicaciones biliares pos-TH	107
3.5.4.1. Estenosis biliares no anastomóticas (EBNA) o colangiopatía isquémica (CI)	108
3.5.4.2. Estenosis biliares anastomóticas (EBA)	109
3.5.4.3. Fuga (fístula) biliar	110
3.5.5 Supervivencia del paciente y del injerto	111
<b>3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>111</b>
3.6.1. Análisis estadístico descriptivo	111
3.6.2. Análisis estadístico analítico o estadística inferencial.	112
3.6.2.1. Análisis univariante	112
3.6.2.2. Análisis bivariante	112
3.6.2.3. Análisis multivariante	112
3.6.2.4. Análisis de supervivencia	113
3.6.3. Programa informático	114



## **ÍNDICE**

<b>4. RESULTADOS</b>	<b>115</b>
<b>4.1 POBLACIÓN, MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO</b>	<b>117</b>
<b>4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES</b>	<b>117</b>
4.1.1.1 Distribución por edad y sexo	117
4.1.1.2. Distribución por índice de masa corporal (IMC)	118
4.1.1.3. Causas de la muerte del donante	119
4.1.1.4. Niveles finales de transaminasas del donante antes de la extracción	119
4.1.1.5. Esteatosis del injerto hepático	120
4.1.1.5. Características del donante y variables del mantenimiento de los donantes en perfusión regional normotérmica	120
4.1.1.7. Lesión de preservación	121
4.1.1.8. Tiempos de isquemia fría y caliente	122
4.1.1.9. Soluciones de preservación	122
<b>4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES</b>	<b>123</b>
4.1.2.1 Distribución por edad, sexo e índice de masa corporal	123
4.1.2.2. Antecedentes personales	124
4.1.2.2. Indicaciones de trasplante hepático	125
4.1.2.3. Puntuación Child, MELD y tiempo en lista de espera de TH	126
4.1.2.4. Parámetros de laboratorio pre-TH	127
<b>4.1.3. VARIABLES PERIOPERATORIAS, MORBILIDAD Y MORTALIDAD POS-TH</b>	<b>128</b>
4.1.3.1. Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico	128
4.1.3.1.1 Reconstrucción biliar	128
4.1.3.1.2 Transfusión de hemoderivados	128

## **ÍNDICE**

4.1.3.1.3 Tiempo quirúrgico	129
4.1.3.2. Función del injerto hepático durante el primer mes del TH	129
4.1.3.3. Inmunosupresión	130
4.1.3.4. Complicaciones pos-TH	131
4.1.3.5. Estancia en UCI y hospitalaria. Mortalidad pos-TH	132
<b>4.1.4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES</b>	<b>132</b>
4.1.4.1. Diagnóstico	132
4.1.4.2. Tratamiento de las complicaciones biliares y estado actual	133
<b>4.1.5. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO</b>	<b>135</b>
4.1.5.1. Supervivencia del paciente	135
4.1.5.2. Supervivencia del injerto	136
<b>4.1.6. FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES BILIARES</b>	<b>138</b>
<b>4.1.7. ESTRATIFICACIÓN DE RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL PERÍODO</b>	<b>139</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>141</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>153</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>157</b>
<b>8. ADENDA</b>	<b>189</b>

## **RESUMEN**



# **I. RESUMEN**

## **Título**

“Complicaciones biliares en trasplante hepático mediante la utilización de injertos procedentes de donantes con muerte circulatoria no controlada”

## **Introducción**

La donación después de la muerte encefálica (DME) representa la fuente más importante de injertos para trasplante hepático (TH). Para aumentar el número de injertos hepáticos se ha propuesto ampliar los criterios del donante, utilizando donantes marginales o donantes con criterios extendidos de la DME, el uso de hígados de donantes después de la muerte circulatoria controlada (DMCc, o tipo 3) o, con menos frecuencia, el uso de hígados de la donación de muerte circulatoria no controlada (DMCnc o tipo 2), motivo del presente estudio.

El talón de Aquiles del uso de hígados de donantes de DMCnc y DMCc es la mayor incidencia de complicaciones biliares (CB) en comparación con el uso de hígados de DME, siendo sobre todo específicas las estenosis biliares isquémicas no anastomóticas (EBNA) ocasionadas por la colangiopatía isquémica (CI) asociada al proceso de donación.

## **Hipótesis**

Nuestra hipótesis es que el desarrollo de CB en pacientes trasplantados con injertos hepáticos de DMCnc puede influir sobre una menor supervivencia del paciente y del injerto en dicho grupo con respecto al que no presenta CB,

pero en la comparación entre dichos grupos no debería haber una diferencia significativa debido a que las CB pueden ser tratadas por técnicas diferentes al trasplante, técnica que se asocia a una menor supervivencia del injerto. La experiencia acumulada en el TH con DMCnc debe asociarse a un mejor manejo de las CB.

## **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio retrospectivo, según nuestra información, la serie más grande hasta ahora publicada sobre TH con injertos de DMCnc, fue analizar la incidencia, el tratamiento y los resultados obtenidos en los pacientes que desarrollaron CB después del TH mediante la utilización de hígados procedentes de DMCnc.

El objetivo secundario fue comparar la supervivencia del paciente y del injerto entre los grupos que presentaron o no CB.

## **Material y métodos**

Desde abril de 1986 hasta diciembre de 2016, se realizaron en nuestro Hospital Universitario “Doce de Octubre” un total de 1876 TH, de los cuales 75 TH se llevaron a cabo con injertos de DMCnc, durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2016. Es bien conocida la asociación de la trombosis de la arteria hepática (TAH) con el desarrollo de CB. Por lo tanto, excluimos a los pacientes que desarrollaron TAH o que presentaron un fallo primario del injerto (FPI) después del TH, en base a no interferir con los resultados, ya que dichas complicaciones implican una pérdida precoz del injerto o complicación biliar casi segura. Así, después de excluir 6 pacientes por

FPI (n=6) y 3 por TAH, la muestra de estudio de 66 pacientes se dividió en 2 grupos de acuerdo con la presencia o no de CB: Grupo A de pacientes que desarrollaron CB después del TH (n = 23) y Grupo B (control) de pacientes sin CB (n = 43). Entre estos 2 grupos se realizó un análisis comparativo.

## **Resultados**

Los grupos no presentaron diferencias significativas en cuanto a las variables del mantenimiento del donante de DMCnc, las características del donante y del receptor, así como las tasas de morbi-mortalidad perioperatoria, pero observamos una tasa más alta de carcinoma hepatocelular y virus de la hepatitis C como indicación del TH en el grupo que no presentó CB. Respecto al tratamiento de las CB, se realizó dilatación biliar transparieto-hepática en 21 pacientes, dilatación mediante una colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica en 3 casos, hepático-yeyunostomía en Y de Roux en 6 casos, colocación de tubo en T en 1 caso y retrasplante en 3 casos. En el grupo con CB, la supervivencia de los pacientes a 1, 3 y 5 años fue del 91,3%, 69,6% y 65,2%, respectivamente, frente a 77,8%, 72,9% y 72,9%, respectivamente, en el grupo sin CB ( $P = 0,891$ ); mientras que la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 78,3%, 60,9% y 56,5%, respectivamente, en el grupo de CB frente a 77,8%, 72,9% y 72,9%, respectivamente, en el grupo sin CB ( $P = 0,380$ ). En el análisis multivariable no se identificaron factores de riesgo independientes para el desarrollo de CB.

## **Conclusiones**

Tanto la supervivencia del paciente como la del injerto fueron menores en el grupo de pacientes que desarrollaron CB, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Las CB se trataron en la mayoría de los casos mediante técnicas intervencionistas (dilatación biliar por vía percutáneo o por vía retrógrada endoscópica) o mediante hepático-yeyunostomía en Y de Roux, precisando solo 3 paciente un retrasplante. El retrasplante solo es necesario en casos raros, después del fracaso de la dilatación biliar y empeoramiento del paciente. Asimismo, nuestra incidencia de CB ha disminuido en los últimos 4 años en base a la experiencia acumulada, fundamentada por una mejor selección y manejo del donante.



## **SUMMARY**



## **II. SUMMARY**

### **Title**

"Biliary complications in liver transplantation using grafts from donors with uncontrolled circulatory death"

### **Introduction**

Donation after brain death (DBD) represents the most important source of grafts for liver transplantation (LT). In order to increase the number of liver grafts, it has been proposed to extend the donor criteria, using marginal donors or donors with extended criteria for DBD; and the use of donor livers after controlled circulatory death (cDCD), type 3 or, less frequently, the use of uncontrolled circulatory death donation livers (uDCD or type 2), reason for the present study.

The Achilles' heel of the use of livers of uDCD and cDCD is the highest incidence of biliary complications (BC) compared to the use of livers of DBD, especially non-anastomotic ischemic biliary strictures (NABS) caused by the ischemic cholangiopathy (IC) associated with the donation process.

### **Hypothesis**

The hypothesis regarding the main and secondary objective is that the presence of BC will not be significant in the long-term results in terms of survival, with results comparable to those of DME, improving the results by

increasing the number of patients in the serie. The incidence, management and results of BC after LT will be similar to the series reported with fewer patients.

## **Objectives**

The main objective of this retrospective study, according to our information, the largest series to date published on LT with uDCD grafts, was to analyze the incidence, treatment and results obtained in patients who developed BC after LT, using livers from uDCD.

The secondary objective was to compare the survival of the patient and graft between the groups, with and without BC.

## **Material and methods**

From April 1986 to December 2016, a total of 1,876 LT were carried out at our University Hospital “Doce de Octubre”, of which 75 LT were carried out with uDCD grafts, during the period between January 2006 and December 2016. The association of hepatic artery thrombosis (HAT) with the development of BC is well known. Therefore, we excluded patients who developed HAT or those who had primary non function (PNF) after LT, on the basis of not interfering with the results, since these complications imply early graft loss or an almost sure biliary complication. Thus, after excluding 6 patients for PNF (n=A) and 3 for TAH, the study sample of 66 patients was divided into 2 groups according to the presence of absence of BC: Group A of patients who developed BC after LT (n = 23) and Group B (control) of patients without BC (n= 43). A comparative analysis was performed between these 2 groups.

## Results

The groups did not show significant differences in terms of the uDCD donor maintenance variables, donor and recipient characteristics, and perioperative morbidity and mortality rates, but we observed a higher rate of hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus as an indication of LT in the group that did not present BC. Regarding the treatment of BC, transparietohepatic biliary dilation was performed in 21 cases, dilation by endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 3 cases, Roux-en-y hepatico-jejunostomy in 6 cases, and T-tube placement in 1 case and transplantation in 3 cases. In the group with BC, the survival of patients at 1, 3 and 5 years was 91.3%, 69.6% and 65.2%, respectively, compared to 77.8%, 72.9% and 72.9%, respectively, in the group without BC ( $P = 0.891$ ), while the graft survival at 1, 3 and 5 years was 78.3%, 60.9% and 56.5%, respectively, in the group with CB versus 77.8% , 72.9% and 72.9%, respectively, in the group without CB ( $P = 0.380$ ). In the multivariate analysis not independent risk factors for the development of BC were identified.

## Conclusion

Both patient and graft survival were lower in the group who developed BC, but not reaching statistically significant differences. BC were treated in most cases by interventional techniques (biliary hepatic-jejunostomy, with only 3 patients requiring retransplantation. Retransplantation is only necessary in rare cases, after failure of biliary dilation and worsening of the patient. Likewise, our incidence of BC has decreased in the last 4 years based on accumulated experience, based on better selection and management of the donor.



### **III. ABREVIATURAS**





<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>AAD</b>	antivirales de acción directa
<b>ALT</b>	alanina aminotransferase
<b>AST</b>	aspartato aminotransferase
<b>ATP</b>	adenosina trifosfato
<b>CB</b>	complicaciones biliares
<b>CHC</b>	cáncer hepatocellular
<b>CI</b>	colangiopatía isquémica
<b>CC</b>	colédoco-coledocostomía
<b>CEP</b>	colangitis esclerosante primaria
<b>CH</b>	concentrados de hematíes
<b>CMV</b>	citomegalovirus
<b>CPRE</b>	colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica
<b>CRM</b>	colangio-resonancia magnetic
<b>CTPH</b>	colangiografía transparieto-hepática
<b>DM</b>	diabetes mellitus
<b>DMC</b>	donante/donación de muerte circulatoria
<b>DMCc</b>	donante/donación de muerte circulatoria controlada
<b>DMCnc</b>	donante/donación de muerte circulatoria no controlada

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>DME</b>	donante de muerte encefálica
<b>DPI</b>	disfunción primaria del injerto
<b>DVA</b>	drogas vasoactivas
<b>EBA</b>	estenosis biliar anastomótica
<b>EBNA</b>	estenosis biliar no anastomótica
<b>EHNA</b>	esteohepatitis no alcohólico
<b>EBM</b>	estenosis biliar mixta
<b>EPOC</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>FPI</b>	fallo primario del injerto
<b>GGT</b>	gamma-glutamyl transferasa
<b>HA</b>	hepatopatía alcohólica
<b>HbsAg</b>	antígeno de superficie VHB
<b>HTA</b>	hipertensión arterial
<b>HTK</b>	histidina-triptófano-ketoglutarato ( solución de preservación )
<b>HY-R</b>	hepático-yeyunostomía en Y de Roux
<b>IAM</b>	infarto agudo de miocardio
<b>IGL</b>	instituto George López (solución de preservación)

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>INR</b>	international normalized ratio
<b>IRD</b>	índice de riesgo del donante
<b>LIR</b>	lesión de isquemia-reperfusión
<b>MELD</b>	Model for End-stage Liver Disease
<b>MP</b>	máquina de perfusión
<b>MPN</b>	máquina de perfusión normotérmica
<b>mTOR</b>	inhibidores de la rapamicina de los mamíferos
<b>NECMO</b>	normothermic extracorporeal membrane oxygenation
<b>OMS</b>	organización mundial de la salud
<b>ONT</b>	organización nacional de trasplantes
<b>PCR</b>	parada cardiorrespiratoria
<b>PRN</b>	perfusión regional normotérmica
<b>RCP</b>	reanimación cardiopulmonar
<b>RD</b>	real decreto
<b>SAOS</b>	síndrome de apnea obstructiva del sueño
<b>SDO</b>	síndrome de disfunción del esfínter de Oddi
<b>TAH</b>	trombosis de la arteria hepática

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>TCE</b>	traumatismo craneo-encefálico
<b>TH</b>	transplante hepático
<b>TIC</b>	tiempo de isquemia caliente
<b>TIF</b>	tiempo de isquemia fría
<b>TP</b>	tiempo de protrombina
<b>UCI</b>	unidad de cuidados intensivos
<b>VHB</b>	virus hepatitis B
<b>VHC</b>	virus hepatitis C
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana

## **IV. TABLAS Y FIGURAS**



<b>FIGURA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	Evolución del trasplante hepático en España	<b>12</b>
<b>2</b>	Trasplante hepático en España. Comparación con otros países	<b>12</b>
<b>3</b>	Causas de muerte de los donantes hepáticos (1993-2014)	<b>13</b>
<b>4</b>	Causas de muerte de los donantes hepáticos (2009-2018)	<b>13</b>
<b>5</b>	Anastomosis colédoco-coledociana	<b>25</b>
<b>6</b>	Momento de aparición de las complicaciones biliares	<b>36</b>
<b>7</b>	Localización y etiología de las complicaciones biliares	<b>36</b>
<b>8</b>	Clasificación de las estenosis biliares no anastomóticas	<b>46</b>
<b>9</b>	Diagrama de flujo de la población a estudio	<b>87</b>
<b>10</b>	Comparación en ambos grupos de la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años	<b>135</b>
<b>11</b>	Comparación de la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años entre pacientes con CI, EBNA y MBS frente a los pacientes sin CB	<b>136</b>
<b>12</b>	Comparación entre los grupos de la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años	<b>137</b>
<b>13</b>	Comparación de la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años en pacientes con CI, EBNA y MBS frente a los que no desarrollaron CB	<b>137</b>

<b>TABLA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	Indicaciones de trasplante hepático	<b>7</b>
<b>2</b>	Clasificación de Maastricht modificada (Madrid, 2011)	<b>20</b>
<b>3</b>	Experiencia actual en donación de injertos de DMCnc tipo IIa	<b>65</b>
<b>4</b>	Contraindicaciones de trasplante hepático de DMC IIA del Hospital Universitario 12 de Octubre	<b>89</b>
<b>5</b>	Clasificación de Child-Pugh.	<b>102</b>
<b>6</b>	Supervivencia en función de la puntuación de la clasificación de Child-Pugh	<b>102</b>
<b>7</b>	Mortalidad en función de la puntuación MELD	<b>103</b>
<b>8</b>	Edad de los donante por grupos	<b>118</b>
<b>9</b>	Distribución por sexo del donante	<b>118</b>
<b>10</b>	Distribución por IMC del donante	<b>119</b>
<b>11</b>	Distribución de las causas de muerte del donante	<b>119</b>
<b>12</b>	Distribución de los valores finales de transaminas del donante en ambos grupos	<b>120</b>
<b>13</b>	Distribución de la esteatosis del injerto donante	<b>120</b>



<b>14</b>	Características del donante y variables relacionadas con el mantenimiento de los donantes en PRN	<b>121</b>
<b>15</b>	Distribución de la lesión de preservación en ambos grupos	<b>122</b>
<b>16</b>	Distribución de los tiempos de isquemia fría y caliente en ambos grupos	<b>122</b>
<b>17</b>	Distribución de la solución de preservación empleada en ambos grupos	<b>123</b>
<b>18</b>	Sexo del receptor	<b>123</b>
<b>19</b>	Edad del receptor	<b>124</b>
<b>20</b>	IMC del receptor	<b>124</b>
<b>21</b>	Distribución de los antecedentes personales del receptor	<b>125</b>
<b>22</b>	Distribución de las indicaciones de TH	<b>125</b>
<b>23</b>	Distribución del grado de Child-Pugh antes del TH	<b>126</b>
<b>24</b>	Distribución de la puntuación MELD y MELD-Na del receptor	<b>126</b>
<b>25</b>	Distribución del tiempo en lista de espera de los receptores	<b>127</b>
<b>26</b>	Parámetros de laboratorio del receptor pre-TH	<b>127</b>
<b>27</b>	Distribución del tipo de reconstrucción biliar	<b>128</b>
<b>28</b>	Transfusión intraoperatoria de sangre y derivados del receptor	<b>129</b>
<b>29</b>	Tiempo operatorio (minutos) del TH	<b>129</b>
<b>30</b>	Parámetros de función hepática durante el primer mes pos-TH	<b>130</b>

<b>31</b>	Inmunosupresión pos-TH	<b>131</b>
<b>32</b>	Complicaciones pos-TH	<b>131</b>
<b>33</b>	Estancia en UCI y hospitalaria y tasa de mortalidad	<b>132</b>
<b>34</b>	Diagnóstico, tratamiento y estado actual de los pacientes con CB	<b>134</b>
<b>35</b>	Factores de riesgo para la aparición de CB.	<b>138</b>
<b>36</b>	Complicaciones pos-TH estratificadas por periodos	<b>140</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

La historia del trasplante hepático (TH) se inicia en el año de 1963, en Denver (Colorado, EE.UU.), con la realización por Starzl del primer caso en humanos, en un niño de 3 años por atresia biliar, el cual falleció a las 5 horas por hemorragia intraoperatoria incontrolable.<sup>1</sup> Dos meses más tarde, tuvo lugar el segundo TH en un adulto que falleció en el postoperatorio inmediato por una embolia pulmonar, tras 22 días, y es el que se considera como el primer TH realizado con éxito en la historia. Durante 1963, se realizaron más TH en Denver, la Universidad de Harvard (Massachusetts, USA) y la Universidad de París (Francia), un total de 7 TH sin supervivencias superiores al mes en ninguno de los casos. En 1967, Starzl reporta la supervivencia a un año en una niña de 19 meses con TH que muere por metástasis del hepatocarcinoma.<sup>2</sup> Por otro lado, Roy Calne, en 1968, en la Universidad de Cambridge, publica sus primeras experiencias en TH en Europa, con una supervivencia que solo supera el año en el 25% de los pacientes.<sup>3</sup>

A pesar del desarrollo de la técnica quirúrgica viable, el TH continuó siendo experimental hasta la introducción por Calne, en 1979, de la ciclosporina como inmunosupresor.<sup>4</sup> Inicialmente, la inmunosupresión en TH consistía en azatioprina y corticoides.<sup>5</sup> Con la introducción de la ciclosporina se consigue la disminución de la tasa de rechazo agudo y crónico, así como la disminución de la tasa de infecciones oportunistas y la morbilidad asociada al trasplante, aumentando la supervivencia al año del 30% al 70% y a 5 años del 18% al 60%.<sup>6</sup>

El primer TH en España lo realizaron Margarit y Jaurrieta, del equipo de Bellvitge (Barcelona), en 1984. Desde entonces, el número de TH en España ha aumentado de manera progresiva a lo largo de los años, llegando a 1230 TH en 2018. Actualmente, la

supervivencia del paciente a un año después de un TH está en torno al 90%,<sup>34</sup> del 73% a los 3 años y hasta el 71% a los 10 años.<sup>7</sup>

La mejora de las técnicas quirúrgicas y anestésicas junto con la mejor selección de donantes y receptores, así como la selección del receptor según las características del injerto, han contribuido al éxito del trasplante. Asimismo, las técnicas de preservación del injerto han ido evolucionando, desde las soluciones cristaloides que se usaban en la década de los años 60, la solución de Collins posteriormente y la solución coloide de Belzer, desarrollada en 1987 en la Universidad de Wisconsin (EE.UU.), con un perfil electrolítico similar al líquido intracelular que permite la prolongación del tiempo de isquemia en el injerto.<sup>8</sup> Por último, más recientemente, las soluciones Celsior, histidina-triptofano-ketoglutarato (HTK), e IGL-1 (Instituto Georges López-1) presentan diferentes composiciones y son las más utilizadas actualmente por su menor viscosidad que contribuye a la mejor perfusión de los injertos hepáticos.

Todas estas mejoras, junto con la atención especializada, la optimización de los cuidados perioperatorios, la disminución de los tiempos de isquemia fría y caliente y la mejora de la técnica quirúrgica, así como el desarrollo de nuevos antibióticos, antifúngicos y antivirales han permitido consolidar el TH como tratamiento de elección en el fallo hepático agudo o crónico y en hepatocarcinoma, habitualmente asociado a cirrosis hepática.

## **1.2. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

El éxito del TH en las últimas décadas, con unos resultados consolidados en términos de supervivencia, ha provocado que en la actualidad se haya ampliado el rango de indicaciones del mismo, considerándolo, aunque muy controvertido, incluso en las

metástasis hepáticas por cáncer colorrectal, en los países nórdicos, donde existe un excedente de donantes.<sup>9, 10</sup>

A nivel global, salvo excepciones como la citada anteriormente, nos enfrentamos a una escasez en el número de donantes, frente a un aumento de pacientes cuyo único tratamiento curativo es el TH. Existe un crecimiento exponencial de los pacientes en lista de espera, derivado de la ampliación de indicaciones, de los excelentes resultados en términos de supervivencia y de la mejora de la calidad de vida del receptor debido al desarrollo de los nuevos inmunosupresores. Sin embargo, éste éxito está limitado por la escasez de injertos de donantes adecuados, los eventos adversos de los fármacos inmunosupresores y la recurrencia de la enfermedad. En el momento actual, se prevé un aumento de la incidencia global de patologías que, en última instancia, pueden requerir un TH como el caso del hepatocarcinoma, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis. Todo esto aumentaría aún más la demanda del procedimiento, compensado por la introducción de nuevos antivirales para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC), con lo que se está consiguiendo una reducción de la necesidad de TH por esta causa.<sup>11</sup>

Según los datos del registro mundial de trasplante, en 2017 se realizaron 30.352 TH en todo el mundo, correspondiendo 7.984 a Europa. España es la nación con mayor número de donantes por millón de población en el mundo (47 donantes por millón), con un porcentaje del 19,2% de la actividad en Europa y un 6,4% de la actividad mundial.<sup>12</sup>

Durante el año 2018 se realizaron 1230 TH en España, habiendo fallecido 51 (3%) pacientes mientras estaban en lista de espera, excluyéndose un total de 162 (9%) pacientes por los siguientes motivos: empeoramiento (46 pacientes), contraindicación médica (60 pacientes), mejoría (47) y exclusión voluntaria (9 pacientes).<sup>12</sup>

### 1.3. INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

El TH está indicado en las enfermedades hepáticas progresivas donde no existen otras opciones terapéuticas o en las que la supervivencia esperada al año sea inferior a la alcanzada tras el trasplante.

En la Tabla 1 se exponen las indicaciones del TH, siendo las más comunes la insuficiencia hepática crónica o cirrosis secundaria, la infección crónica por el VHC (actualmente en descenso) o la cirrosis alcohólica. La indicación se establece cuando existe un déficit importante de la función hepática establecido por índices como el MELD (Model for End-stage Liver Disease) y el Child-Pugh, existe una previsión de complicaciones derivadas de la enfermedad a corto plazo (varices esofágicas complicadas) o se presentan síntomas refractarios al tratamiento establecido (ascitis, encefalopatía). En niños, la indicación más frecuente suele ser la atresia de vía biliar.<sup>13</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las hepatitis víricas causaron 1,34 millones de muertes en 2015, una cifra comparable a la de las muertes por tuberculosis y superior a las provocadas por el VIH, pero mientras en estas últimas descende su mortalidad, las muertes por hepatitis víricas van en aumento. La mayoría de las muertes en 2015 fueron por hepatopatía crónica en estadios terminales (720.000) y hepatocarcinoma (470.000). Se calcula que en 2015 tenían infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) unos 257 millones de personas en todo el mundo y 71 millones por el VHC.<sup>14</sup>



**Tabla 1.** Indicaciones de trasplante hepático

<b>INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO</b>
<b>Fallo hepático agudo o fulminante</b>
<b>Enfermedades víricas (VHC, VHB)</b>
<b>Enfermedad hepática autoinmune</b>
<b>Enfermedad hepática alcohólica</b>
<b>Enfermedades hereditarias o metabólicas</b> Esteatohepatitis no alcohólica ( EHNA) Hemocromatosis hereditaria Déficit de alfa 1-antitripsina Enfermedad de Wilson Amiloidosis Hiperoxaluria Defectos del ciclo de la urea Tirosinemia Alteración del metabolismo de aminoácidos
<b>Enfermedades colestásicas</b> Cirrosis biliar primaria (CBP) Colangitis esclerosante primaria ( CEP) Cirrosis biliar secundaria (CBS): lesión iatrogénica de la vía biliar, hidatidosis. Atresia de va biliar, síndrome de Alagille
<b>Lesiones tumorales malignas</b> Hepatocarcinoma Colangiocarcinoma Carcinoma fibrolamelar
<b>Poliquistosis hepática</b>
<b>Enfermedades vasculares ( Síndrome de Budd-Chiari)</b>

En la infección por VHB, el momento de la transmisión del virus es determinante en la progresión a una enfermedad crónica (persistencia del antígeno de superficie –HbsAg– más de 6 meses) y así su posterior riesgo en el desarrollo del hepatocarcinoma. La supervivencia pos-TH en la cirrosis asociada a VHB es superior al 75% a los 5 años, con una recidiva de la infección por VHB pos-TH del 10%, tasa baja gracias al tratamiento con nuevos antivirales y la inmunoglobulina antihepatitis B.<sup>15</sup>

En la infección por VHC el riesgo de cronicidad es mucho más alto, mientras que aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno. Entre el 60-80% restante desarrollará infección crónica. En estos casos, el riesgo de cirrosis hepática a los 20 años es del 15-30%, con un riesgo anual de desarrollo de hepatocarcinoma del 3-8%.<sup>16</sup> Los resultados del TH, así como el tratamiento del VHC, se han modificado radicalmente desde la introducción, en 2011, de los antivirales de acción directa (AAD).<sup>17</sup> El sofosbuvir, el daclatasvir y la combinación de sofosbuvir/ledipasvir forman parte de los tratamientos preferidos, según las directrices de la OMS, y pueden lograr tasas de curación superiores al 95%, siendo más eficaces y seguros, con una duración más breve (2-3 meses) y mejor tolerados que los tratamientos previos.<sup>18</sup>

La hepatopatía alcohólica (HA) es una de las causas más frecuentes de cirrosis y una de las principales indicaciones para el TH en Europa y Norteamérica, representando a nivel mundial entre el 15-30% de los TH, con una supervivencia comparable e incluso superior a otras indicaciones. La HA se considera una indicación éticamente controvertida, dada la reticencia a realizar un trasplante en pacientes cuya enfermedad se debe, en gran parte, a los hábitos del paciente.<sup>19</sup> Recientemente, se han registrado tasas de consumo de alcohol del 25% al 35% en pacientes con HA candidatos a TH.<sup>20</sup> Además, es probable que una persona alcohólica recaiga en el consumo de alcohol pos-TH, con

tasas registradas en relación con la recaída, muy variables, entre el 10-90%, con hasta un 20% de consumo dañino o adictivo.<sup>21</sup>

La EHNA ha ido en aumento en los últimos años, paralelamente al ascenso de la obesidad en el mundo. En diferentes estudios epidemiológicos retrospectivos se han observado signos histológicos de EHNA en el 60-90% de la población obesa analizada.<sup>22</sup> La patogenia de la EHNA no está clara, pero hoy día se acepta ampliamente la hipótesis de que el sustrato patológico inicial sobre el que podrán aparecer o no las lesiones inflamatorias típicas de la EHNA es la acumulación intrahepática de grasa en forma de triglicéridos, denominada esteatosis. Actualmente con una prevalencia global del 25% y su frecuente progresión a insuficiencia hepática, supone la segunda indicación de TH en EE.UU.,<sup>23</sup> cuyos resultados son comparables con los de otras patologías, a pesar de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares pos-TH dada su fuerte asociación con el síndrome metabólico,<sup>24</sup> con una tasa de recidiva del 20-40%.<sup>25</sup>

El hepatocarcinoma o cáncer hepatocelular (CHC) es el sexto tumor más frecuente, el tumor primario hepático más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Su incidencia es variable según las regiones geográficas, los grupos étnico-raciales y la incidencia de infección por VHB y VHC.<sup>26</sup> El riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma está relacionado con el grado de afectación hepática; así, aquellos con hepatitis crónica sin fibrosis significativa poseen un riesgo del 1% anual de desarrollar un hepatocarcinoma que se eleva hasta 7% cuando la enfermedad progresa a una cirrosis establecida,<sup>27</sup> proponiéndose por ello programas de cribado. El TH es la única opción curativa en cirrosis establecida o cuando existen lesiones irresecables sin extensión extrahepática.<sup>28</sup> Cuando las lesiones cumplen los criterios de Milán (lesión única  $\leq 5$  cm o hasta 3 nódulos  $\leq 3$  cm),<sup>29</sup> las recidivas son inferiores al 15% y la supervivencia supera el 70% a 5 años.<sup>30</sup> Se han ampliado los criterios, con el objetivo de incluir mayor número de pacientes candidatos a TH, como los criterios de Barcelona ( $\leq 7$  lesiones, con un diámetro

$\leq 7$  cm) o los criterios de San Francisco (una lesión  $\leq 6,5$  cm de diámetro máximo ó 2-3 lesiones, cada una  $\leq$  de 4,5 cm con una suma de los diámetros  $\leq 8$  cm), a expensas de un aumento de la recidiva tumoral.<sup>31,32</sup>

## **1.4. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

La inmunosupresión nace con la intención de evitar las afecciones patológicas provocadas por reacciones indeseables del sistema inmunológico, inicialmente dirigido a la destrucción de todas las células que se dividen rápidamente, con fármacos citostáticos como la azatioprina, introduciendo posteriormente tratamientos más selectivos, como la ciclosporina.<sup>33</sup>

Aunque la cirugía de trasplante era un área de gran interés en las décadas de los 60 y 70, la tasa de mortalidad por TH, en 1978, utilizando azatioprina y prednisona, era cercana al 75%. La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, cuyo uso fue aprobado en 1983, cambió la faz del trasplante y, en pocos años, la tasa de supervivencia al año tras un TH había alcanzado el 80%.<sup>11</sup> El equipo de Calne, en Cambridge, publica su experiencia en 34 receptores de órganos de cadáver en los que se había utilizado la ciclosporina como el único inmunosupresor,<sup>4</sup> con resultados cuestionables. Starzl et al.<sup>5</sup> publicaron el uso combinado de ciclosporina con corticoides entre dosis moderadas y bajas, lo que permitió el desarrollo del TH alcanzando una supervivencia del 64% a los 5 años.<sup>3</sup> Retrospectivamente, sabemos que las dosis altas de ciclosporina pueden causar rápidamente disfunción renal de moderada a grave, aunque existen otros factores implicados como la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión y la enfermedad renal preexistente. Así, alrededor del 20% de los receptores desarrollan insuficiencia renal crónica a los 5 años del TH.<sup>34</sup>

En la búsqueda de inmunosupresores nuevos y más seguros, en 1989 se publicaron las primeras experiencias sobre el uso de otro inhibidor de la calcineurina, el

tacrolimus,<sup>35</sup> que desplazó a la ciclosporina ante su mayor efectividad y mejor perfil de seguridad.<sup>36</sup>

Con la necesidad de encontrar otro inmunosupresor en asociación a una dosis reducida de un inhibidor de la calcineurina que mantuviera la eficacia antirrechazo, optimizando la función renal y minimizando la nefrotoxicidad, se introdujeron el micofenolato mofetilo y los inhibidores de la rapamicina de los mamíferos (mTOR): sirolimus y everolimus, actualmente aprobados para su uso en trasplante. Hoy en día se ha comprobado que los mTOR ofrecen claros beneficios en la función renal, en términos oncológicos, en la reducción del síndrome metabólico y de la neurotoxicidad, además de una eficacia comparable a la de los inhibidores de la calcineurina.<sup>11</sup> Se ha utilizado sirolimus en monoterapia en pacientes con tumores *de novo* tras el TH.<sup>37</sup>

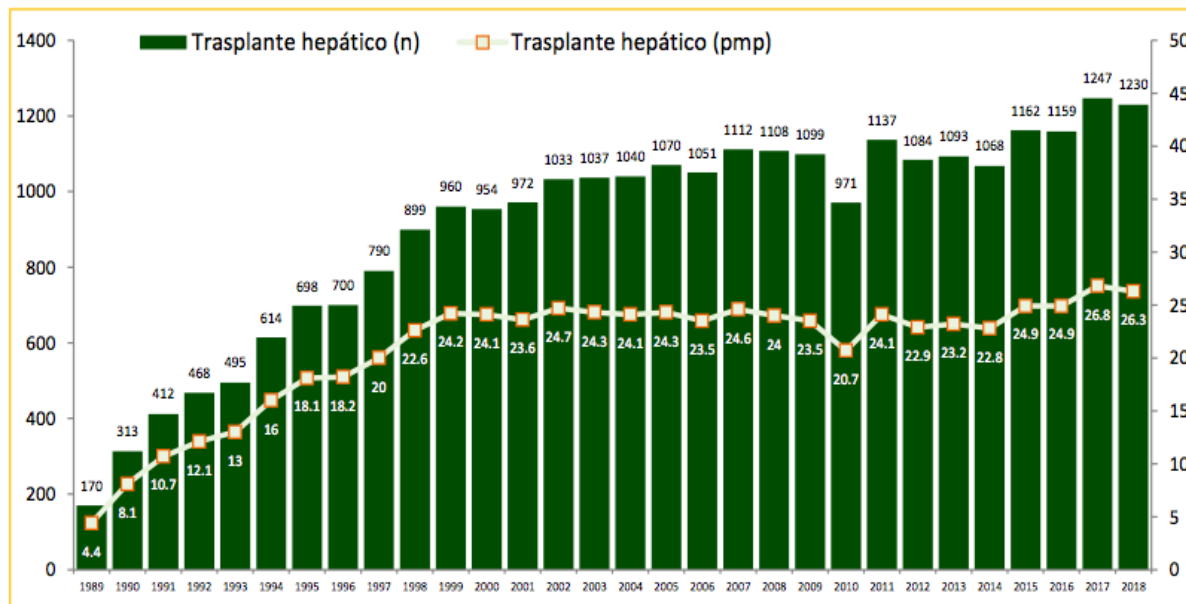
## 1.5. DONACIÓN HEPÁTICA

La donación por muerte encefálica constituye el tipo de donación más frecuente (>90%). No obstante, en los últimos años se ha desarrollado otro tipo de donación para paliar la escasez de donantes, en continuo aumento, como es la de muerte circulatoria.

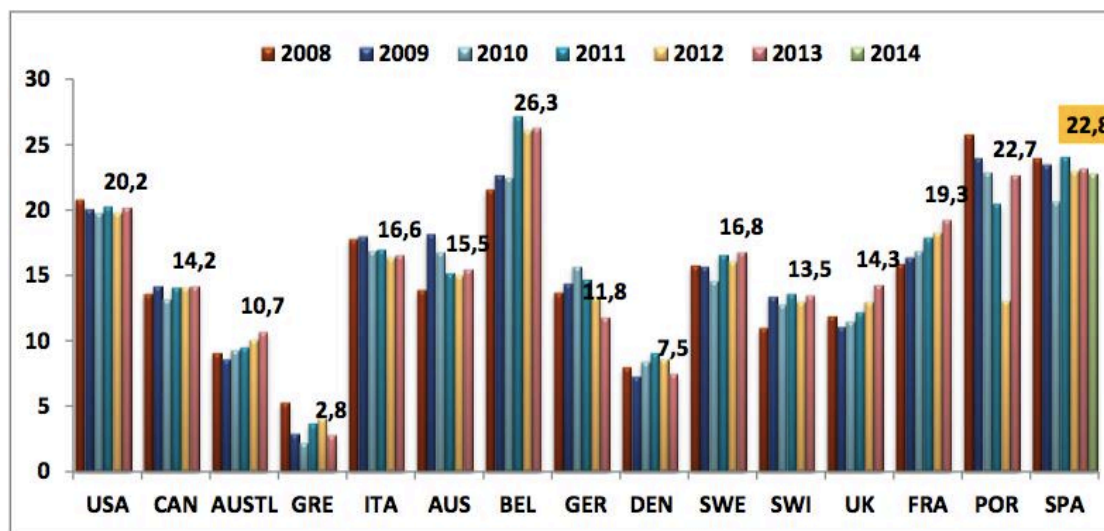
En España se ha desarrollado una actividad extraordinaria de donación y trasplante, fundamentalmente a partir de donantes en muerte encefálica (DME), alcanzando, en 2018, la cifra de 1230 TH. (Figura 1) Sin embargo, pese a que lideramos la actividad de TH a nivel mundial, por millón de población, es insuficiente para cubrir las necesidades de TH de nuestra población. (Figura 2)

Ante la escasez de órganos, en los últimos 10 años se ha desarrollado la donación por muerte circulatoria (DMC), tipo controlada (DMCc), sobre todo en EE.UU. y países del norte de Europa, o no controlada (DMCnc). No obstante, esta actividad ya se inició a principios de la década de 1990, debido también a la necesidad de disponer de más injertos para trasplante.<sup>38</sup> Los resultados no fueron los deseados, debido al tiempo

prolongado de isquemia caliente (TIC) del donante y la lesión por isquemia-reperfusión (LIR) que propiciaron altas tasas de fallo primario del injerto (FPI), trombosis de la arteria hepática (TAH) y colangiopatía isquémica (CI).<sup>39, 40</sup>



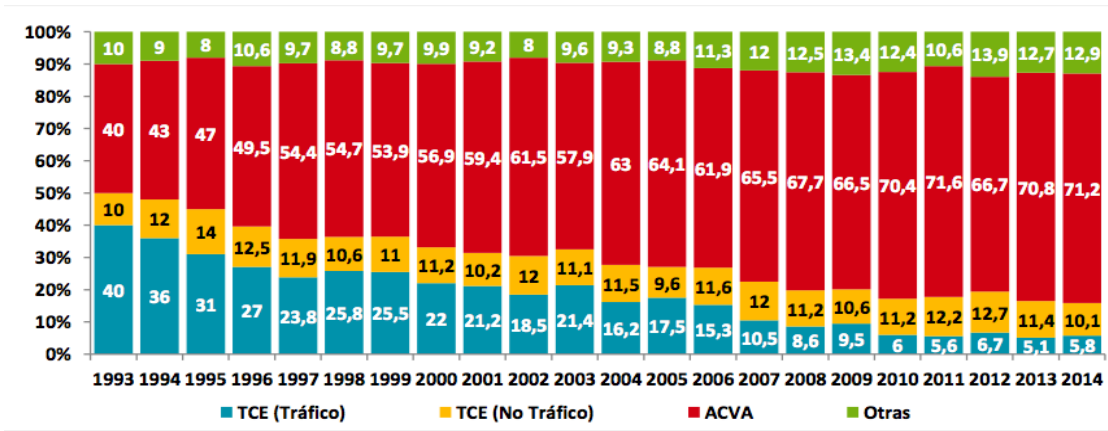
**Figura 1.** Evolución del trasplante hepático en España<sup>12</sup>



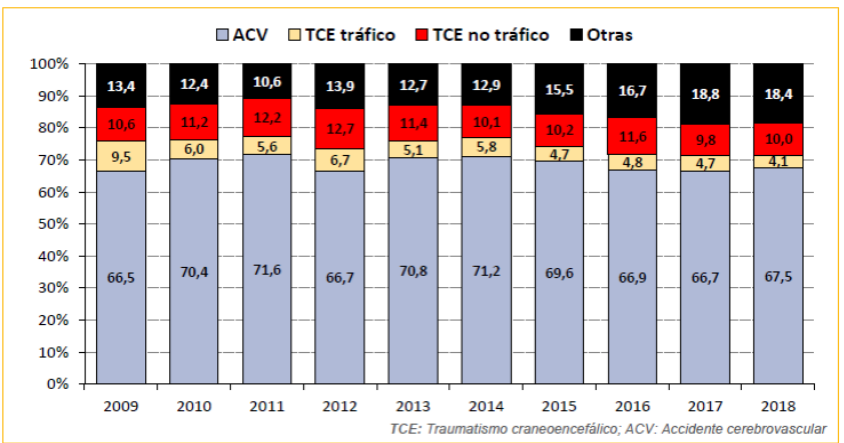
**Figura 2.** Trasplante hepático en España. Comparación con otros países<sup>12</sup>

En España, la reducción de la mortalidad por traumatismo craneoencefálico (TCE) secundario a accidentes de tráfico, determinó, desde el año 1993 hasta el momento

actual, un descenso progresivo de potenciales de DME (Figura 3 y 4), por lo que se buscaron otras fuentes alternativas de donantes hepáticos.<sup>12, 41</sup>



**Figura 3.** Causas de muerte de los donantes hepáticos (1993-2014)<sup>41</sup>



**Figura 4.** Causas de muerte de los donantes hepáticos (2009-2018)<sup>12</sup>

Como se puede observar en las Figuras 3 y 4, en la última década ha habido un incremento del 5% en cuanto a otros tipos de donación, fundamentalmente a expensas de la donación por DMC, controlada (DMCc) o no controlada (DMCnc).

La parada cardiaca irrecuperable que caracteriza a este tipo de donantes puede producirse en diferentes circunstancias, con diferentes implicaciones sobre la donación, por lo que se presentó la necesidad de establecer un consenso, cuya primera reunión tuvo lugar en Maastricht, en 1995.<sup>42</sup>

Inicialmente se denominó donante en asistolia, pero la terminología ha ido evolucionando a lo largo de los años y, hoy en día, la más aceptada es la de DMC. Este cambio de nomenclatura, que hace referencia al tipo de fallecimiento no viene determinada por el cese de la actividad cardíaca, sino por la pérdida irreversible de la función circulatoria y respiratoria, es decir, la asistolia aparece tras la muerte circulatoria.<sup>43</sup> El objetivo de la última conferencia en París, en 2013,<sup>44</sup> tuvo como objetivo llegar a un acuerdo sobre la definición, el ámbito legal y los tipos de donación en la DMC.

### **1.5.1. DONACIÓN POR MUERTE ENCEFÁLICA**

El diagnóstico clínico se realiza mediante una exploración en la que se constata un coma arreactivo y la ausencia de reflejos del tronco encefálico, incluida la pérdida del impulso respiratorio. La exploración debe ser minuciosa y sistematizada y realizada por médicos expertos. El periodo de observación de los pacientes, en España, es de un mínimo de 6 horas si hay daño estructural evidente y de 24 horas si la causa del coma es una encefalopatía pos-anóxica, aunque este periodo puede acortarse, a juicio del médico, si el juicio se acompaña de una prueba instrumental. Las pruebas diagnósticas instrumentales son: el electroencefalograma y el flujo sanguíneo cerebral medido por ecodoppler cerebral o por radioisótopos (99mTc-HMPAO).<sup>45</sup>

### **1.5.2. DONANTES MARGINALES O CON CRITERIOS AMPLIADOS**

La utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes marginales o con criterios expandidos es una práctica progresivamente utilizada con la finalidad de aumentar el *pool* de donantes y, así, trasplantar más pacientes que de otro modo, pueden fallecer en lista de espera. En este grupo de donantes, no muy bien definido, se incluyen los donantes de edad avanzada (mayores de 70 años), injertos de donante vivo, donantes



dominó, injertos con macroesteatosis >30%, donantes con hipernatremia, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso de dosis altas de drogas vasoactivas (DVA), serología positiva para VHB o VHC, injertos con isquemia caliente o fría prolongada, injertos hepáticos de bipartición (*split liver*) o injertos procedentes de DMCC o DMCnc.<sup>46-52</sup> Los donantes marginales son injertos hepáticos caracterizados por presentar un mayor riesgo de fracaso pos-TH, sin que existan unos criterios establecidos que lo definan. Se caracterizan por una menor tolerancia a la hipoxia y por lo tanto, una mayor sensibilidad a la LIR, que se traduce en una mayor disfunción primaria del injerto (DPI) y de FPI<sup>53</sup>, aumentando las complicaciones en el receptor.<sup>54</sup> A consecuencia de la mayor vulnerabilidad de estos injertos que históricamente presentaban peores resultados, la asociación al VHC implicaba una recidiva más agresiva que en el donante convencional, alcanzando una tasa de recidivas del 100%. Esta situación se ha modificado drásticamente con el desarrollo de los AAD que han mejorado los resultados del uso de injertos de donantes marginales en pacientes con cirrosis por VHC.<sup>54</sup> Actualmente, existen múltiples estudios publicados donde los resultados con donantes marginales son aceptables o incluso comparables a los resultados alcanzados con donantes convencionales.<sup>55</sup>

Es importante evaluar el riesgo asociado al uso de donantes marginales, a través de índices pronósticos como el índice de riesgo del donante (IRD)<sup>56</sup> y la selección de donante-receptor, con la intención de disminuir al máximo las consecuencias del uso del injerto marginal. En general se tiende a utilizar estos injertos en receptores con menor riesgo de insuficiencia hepática, aunque existen estudios que demuestran buenos resultados en pacientes con MELD > 20 en espera de un TH.<sup>57</sup>

La utilización de donantes marginales debe ser evaluada de forma individualizada. A pesar de que cada uno de los tipos de donante marginal ha demostrado resultados aceptables con el tiempo y con la experiencia acumulada de los diferentes equipos de

trasplante, es necesario tener en cuenta que la suma de factores de riesgo del donante y del receptor o su interacción, puede tener efectos deletéreos sobre la evolución del trasplante.

#### **1.5.2.1. Donación por muerte circulatoria. Clasificación**

Se define al donante por DMC como aquel en el que el criterio de muerte es circulatorio y no cerebral, como sucede en el donante en muerte encefálica, lo que implica un periodo de isquemia previo al proceso de donación, que es la diferencia fundamental con el donante por DME.

En España el donante por DMC se encuentra regulado por el Real Decreto (RD) 1723/2012, según el cual, el fallecimiento de una persona puede diagnosticarse por medio de la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias (muerte por parada cardiorrespiratoria) o del cese irreversible de las funciones encefálicas (muerte encefálica). El anexo I del RD 1723/2012 constata de forma inequívoca la ausencia de circulación y de respiración espontánea, ambos hechos durante un período no inferior a cinco minutos, así como la aplicación previa de maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada durante un periodo de tiempo adecuado que han resultado infructuosas, según las características del paciente y las circunstancias de la parada, debiéndose aplicar los protocolos de RCP avanzada establecidos. Además, en los casos de temperatura corporal inferior o igual a 32°C, se deberá recalentar el cuerpo antes de poder establecer la irreversibilidad del cese de las funciones circulatoria y respiratoria y, por lo tanto, el diagnóstico de muerte. Finalmente, la ausencia de circulación se demostrará mediante la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos: asistolia en un trazado electrocardiográfico continuo, ausencia de flujo sanguíneo en la

monitorización invasiva de la presión arterial o ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma.<sup>58</sup>

A diferencia de los injertos procedentes de DME, en donde la circulación sanguínea y la perfusión de los órganos no se interrumpen, los órganos procedentes del DMC están condicionados por la ausencia de flujo sanguíneo antes de que la preservación fría pueda ser aplicada. La disminución de la calidad y función de estos hígados se atribuye a un tiempo más prolongado de isquemia caliente, por lo que es fundamental minimizar este periodo de tiempo. Existe también otro periodo de tiempo, frecuentemente incierto en la DMCnc, que es el que transcurre entre el momento de la parada circulatoria y el inicio de medidas de RCP avanzada.

La clasificación ha sufrido diferentes modificaciones durante los últimos 20 años, con la intención de reflejar la complejidad de la DMC. Tras la de clasificación establecida en Maastricht, en 1995,<sup>42</sup> en el año 2011 se realiza la primera modificación que divide la categoría II en tipo IIA, cuando la parada cardiorrespiratoria (PCR) se produce en el ambiente extrahospitalario y es preciso el traslado del potencial donante al hospital (manteniendo soporte ventilatorio y compresión cardíaca), y IIB cuando la PCR tiene lugar dentro del hospital. (Tabla 2)<sup>59</sup> Nuevamente, en 2012 se establecen varias subclasificaciones que definen con mayor precisión las circunstancias de la parada cardiorrespiratoria y la inclusión de la eutanasia en la categoría V como potencial fuente de donación.<sup>60</sup> La última clasificación, actualmente vigente, mantiene las categorías originales I-IV, puntualizando la localización de la PCR, extra o intrahospitalaria (A y B respectivamente) en las categorías I y II. Además, añade en las categorías I, II y IV que la PCR acontece de forma repentina e imprevista, al contrario que la categoría III en la que la PCR es esperada, tras la retirada programada de medidas de soporte. En relación con la comprobación de la muerte, los donantes tipo II (no controlados) y III (controlados)

merecen un análisis en mayor profundidad y de forma diferenciada, dadas las características intrínsecas de cada uno de estos tipos de donantes.

En la DMCnc, tras constatarse la PCR, se inician maniobras de RCP para intentar salvar la vida del paciente y sólo cuando dichas maniobras no dan resultado y transcurre un periodo de observación, se certifica la muerte, comenzando posteriormente las maniobras de preservación de órganos.

En cambio, en DMCc, la PCR se presenta tras la retirada de las medidas de soporte vital por ser fútiles, no estando indicado el inicio de maniobras de RCP, en una decisión consensuada entre el equipo médico y la familia del potencial donante, por lo que después del periodo de observación se certifica la muerte.

Por tanto, el hecho diferencial clave radica en la existencia o no de maniobras de RCP, lo que tiene connotaciones importantes a la hora de establecer la irreversibilidad del proceso, sobre todo en la DMCnc y durante el periodo de observación en ambos donantes.

Existen protocolos desarrollados inicialmente en España y extrapolados al ámbito internacional donde la irreversibilidad queda suficientemente demostrada en el DMCnc al haber sido imposible restaurar la función cardiorrespiratoria tras la aplicación de maniobras de RCP avanzada. La exigencia de un periodo posterior de observación, sin maniobras de cardiocompresión y ventilación mecánica, durante el cual se constate el cese de la función cardiorrespiratoria, es controvertida dado que el fracaso para restablecer la circulación tras la RCP infructuosa es una prueba más que suficiente de irreversibilidad. Por ello se plantea la posibilidad de realizar una segunda exploración neurológica tras la suspensión de las medidas de RCP.<sup>61</sup>

Es también fuente de conflicto la duración de este periodo de observación, por el papel que tiene la “autorresucitación”, definida como el retorno no asistido de la circulación de forma espontánea tras una PCR o tras una RCP fallida, conocido como

fenómeno de Lázaro.<sup>62</sup> Este fenómeno ha sido motivo de una reciente revisión sistemática de la literatura médica, con dudosa calidad y robustez bibliográfica, por lo que los propios autores concluyen que no existen evidencias suficientes para establecer un periodo de observación recomendado tras una RCP fallida.<sup>63</sup> Hay que añadir que, el traslado al hospital del potencial donante suele durar entre 30-90 minutos, realizándose en todo momento con el paciente monitorizado, por lo que la aparición de una posible autorresucitación no percibida es prácticamente imposible.

En los DMCC se cuestiona el tiempo que debe transcurrir tras el cese de la función circulatoria que sigue a la limitación del tratamiento de soporte vital, para asegurar que tal función no va a recuperarse de manera espontánea. Actualmente se considera que el periodo de observación mínimo ha de ser de 2 minutos, pero no superior a 5 minutos. En cuanto a la confirmación del cese permanente de la función circulatoria, se recomienda confirmar la ausencia de circulación mediante monitorización invasiva de la presión arterial, ecodoppler o ecocardiografía. En España, se establece que el cese de la función cardiorrespiratoria y circulatoria se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de latido cardiaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico y de ausencia de respiración espontánea.<sup>59</sup>

Los profesionales encargados del diagnóstico y la certificación serán médicos con cualificación o especialización adecuadas para esta finalidad, distintos de aquellos médicos que hayan de intervenir en la extracción o el trasplante, y no sujetos a las instrucciones de éstos.

La DMC tiene un potencial de expansión importante, ya que el 10,5% de los DMC teóricamente adecuados se descartan. La DMC representa el 12,1% del total de los trasplantes mundiales.<sup>64</sup> Sin embargo, en países como el Reino Unido representan el 22%% y hasta un 35% en Holanda.<sup>65</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de Maastricht modificada (Madrid, 2011).<sup>59</sup> Incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria, incluyendo la perfusión regional normotérmica (PRN)

<b>DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA</b>	<b>I</b>	<b>Fallecido fuera del hospital</b>	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
	<b>II</b>	<b>Resucitación infructuosa</b>	<p>Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas.</p> <p>En esta categoría se diferencian dos subcategorías:</p> <p><b>II.a. Extrahospitalaria</b></p> <p>La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.</p> <p><b>II.b. Intrahospitalaria</b></p> <p>La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.</p>
<b>DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA</b>	<b>III</b>	<b>A la espera del paro cardíaco</b>	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
	<b>IV</b>	<b>Paro cardíaco en muerte encefálica</b>	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

## 1.6. MANTENIMIENTO, EXTRACCIÓN Y PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS

Antes de la retirada de las medidas de soporte, en nuestro equipo realizamos la canulación de la arteria y vena femorales derechas y la canulación de la arteria ilíaca izquierda con la introducción de un catéter de Fogarty que llega hasta la aorta supraceliaca donde se hincha con contraste radiopaco para asegurar radiológicamente la ausencia de flujo sanguíneo por encima de este nivel, con el objetivo de limitar la recirculación al territorio abdominal, lo que permite iniciar un circuito de recirculación sanguínea mediante una bomba de perfusión extracorpórea.<sup>66</sup> En la DMCc sólo se hincha el balón tras 5 minutos de PCR. La PRN se mantiene, durante un periodo máximo de 300 minutos, hasta el inicio de la perfusión con solución de preservación. Se monitoriza la función hepática para evaluar el grado de daño hepático sufrido durante el periodo de no circulación. A través de la PRN se puede optimizar la situación del injerto hepático dañado por la isquemia, proporcionando el sustrato energético necesario para que el tejido isquémico recupere sus depósitos de adenosina trifosfato (ATP), compensando así los efectos de la anoxia y mejorando los resultados postrasplante. El mantenimiento de la PRN permite realizar la extracción de forma similar a los casos de DME, lo que disminuye el riesgo de dañar estructuras durante la intervención y acelerar el proceso de donación en condiciones de asistolia,<sup>67</sup> permitiendo así evaluar más exhaustivamente la función del injerto previa al TH.

La técnica de extracción hepática utilizada por nuestro equipo en DMCnc, después de la PRN, es la técnica rápida estándar de Starzl et al.<sup>35</sup>

La aplicación de la PRN con un equipo de circulación extracorpórea, inicialmente en DMC tipo IIA, se ha aplicado posteriormente con excelentes resultados en la DMCc o DMC tipo III.<sup>69</sup> aumentando actualmente las opciones de donación mediante la utilización de un equipo portátil de circulación extracorpórea a otros centros sin disponibilidad de este equipamiento.<sup>66</sup>

Otros equipos realizan la extracción “súper rápida”, consistente en una laparotomía con acceso inmediato a la aorta infrarrenal, canulación de ésta e inicio de la perfusión con líquido de preservación, realizando un clampaje aórtico supracelíaco, con drenaje de la sangre venosa a través de la vena cava infrarrenal o a través de la apertura de la aurícula derecha.<sup>69,70</sup> La canulación y perfusión portal, así como el lavado de vía biliar, se realizan *in situ* o tras la extracción del injerto.<sup>71</sup> No obstante, la extracción super rápida está asociada a una mayor incidencia de FPI y complicaciones biliares,<sup>70</sup> motivos por los cuales se ha abandonado prácticamente en España y se ha sustituido por la PRN.

Después de la perfusión del injerto hepático con soluciones de Celsior, Belzer, IGL-1, o HTK, éste se preserva en frío (4° C). En la actualidad se está dando preferencia a la utilización de soluciones de preservación con baja viscosidad (Celsior, IGL-1) que permiten una mejor perfusión del injerto hepático. Aunque el método de preservación en frío no sea el óptimo, sigue siendo el método principal para la conservación del hígado, en gran parte debido a su rentabilidad, simplicidad y logística. En la actualidad, se ha puesto en evidencia una gran necesidad de optimizar la preservación de los órganos denominados marginales, subóptimos o con criterios ampliados, en donde se incluyen los injertos de DMC. Estos injertos están sujetos a un mayor riesgo de LIR que ocurre como resultado del TIC prolongado en el donante, clampaje aórtico e inicio de isquemia fría, recalentamiento durante la implantación del injerto y finalmente reperfusión completa. Es aquí donde la utilidad de la perfusión mecánica se ha convertido en una posible solución a este problema.<sup>72</sup>

La donación de órganos lleva inherente un periodo de isquemia en mayor o menor medida, seguida por un fenómeno de reperfusión con el restablecimiento del flujo sanguíneo del injerto. Los injertos hepáticos de DMC están sujetos a diferentes periodos de isquemia. Así, tras la PCR del donante deben pasar 5 minutos antes de la certificación



de la muerte, añadiéndose además el periodo de reanimación extrahospitalaria, el tiempo en el cardiocompresor mecánico y el tiempo de PRN.

Las máquinas de perfusión permiten aportar al hígado oxígeno y nutrientes, reiniciando y manteniendo sus funciones metabólicas después de la isquemia caliente y el almacenamiento en frío. Hasta la fecha no existe ninguna técnica estandarizada y globalizada en el uso de las máquinas de perfusión, en parte debido a la variabilidad de sistemas, técnicas y costos. La configuración de las máquinas de perfusión depende de tres parámetros: el momento de su aplicación, la duración y la temperatura. La máquina puede iniciarse en diferentes puntos de las etapas de extracción, transporte y trasplante. El uso más temprano que se le puede dar es con la perfusión normotérmica *in situ* en el donante, inmediatamente después de la parada circulatoria. Esta forma de perfusión es la que se ha empleado en el Hospital Clínico de Barcelona, con una tasa de complicaciones biliares del 17%.<sup>73, 74</sup> Existen máquinas de preservación que actúan en condiciones de normotermia (35-37°C), subnormotermia (13-34°C) e hipotermia (0-12 °C). La perfusión hipotérmica *in situ*, a través de los vasos femorales, parece condicionar peores resultados, especialmente en injertos renales.<sup>75</sup> Existen diferentes sistemas o máquinas de preservación para mantener la circulación continua en el injerto tras la extracción en el donante. Estas máquinas permiten optimizar el órgano preservando la microcirculación hepática, monitorizando la función hepática y posibilitando la administración de fármacos.<sup>76</sup> Las máquinas de perfusión del injerto hepático *ex situ* pueden utilizarse antes de la preservación en frío o bien durante el tiempo de preservación. Dependiendo de la temperatura de preservación del injerto, las máquinas se clasifican en hipotérmicas, normotérmicas y subnormotérmicas.<sup>77</sup> La aplicación de la perfusión oxigenada hipotérmica frente al almacenamiento en frío de injertos hepáticos de DMC se ha asociado a una disminución de la LIR del injerto, de la CI, de las complicaciones biliares y a una mayor tasa de supervivencia del injerto. Con la mayor

experiencia en la utilización de las máquinas de preservación *ex situ* se abren una serie de expectativas futuras pudiendo conseguir una mejora de la función de los injertos hepáticos actualmente considerados subóptimos, marginales o con criterios ampliados.

## **1.7. TÉCNICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

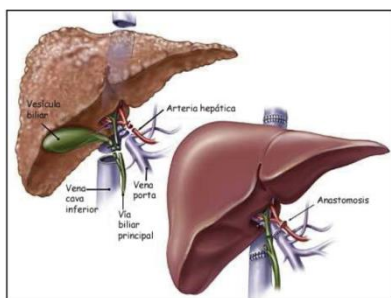
### **1.7.1. HEPATECTOMÍA E IMPLANTE**

El resumen de la técnica consiste en que después de la hepatectomía del hígado nativo en el receptor, mediante la preservación de la vena cava (técnica de *piggy-back*) o bien con resección de cava, también llamada técnica clásica (sustituida por nuestro equipo por el *piggy-back*, en el año 1992), se lleva a cabo la anastomosis porto-portal, en posición término-terminal, efectuándose a continuación la reperfusión del injerto seguida de la anastomosis arterial. La anastomosis arterial es la última anastomosis vascular a realizar en el TH.

### **1.7.2. TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN BILIAR**

El tipo de anastomosis biliar es un factor determinante para la aparición de complicaciones biliares después del TH.<sup>78</sup> Las dos formas más comunes de reconstrucción biliar son la anastomosis colédoco-coledociana (CC) término-terminal y hepático-yeyunostomía en Y de Roux (HY-R).

La elección de la reconstrucción biliar está determinada por múltiples factores, incluida la patología hepática subyacente, el tamaño de los conductos biliares en el donante y en el receptor, el antecedente de TH o cirugía biliar previa, y la preferencia del cirujano que realiza la intervención. No existen pautas claras sobre el tipo óptimo de reconstrucción biliar y sí existe una variabilidad considerable entre los cirujanos.



**Figura. 5 Anastomosis colédoco-coledociana**

### **1.7.2.1. Colédoco-coledocostomía**

La anastomosis colédoco-coledociana (CC) es el tipo de reconstrucción biliar más común en el TH, actualmente realizada en el 80-90% de los casos.<sup>79</sup> Este tipo de reconstrucción generalmente se prefiere al ser técnicamente más fácil, preservar la función del esfínter de Oddi (previene el riesgo de colangitis ascendente) y permitir un fácil acceso endoscópico al sistema biliar tras el TH.<sup>80</sup> Algunos autores identificaron un diámetro inferior a 4 mm en este tipo de anastomosis como factor de riesgo para el desarrollo de estenosis;<sup>81</sup> sin embargo, no ha sido corroborado por estudios posteriores.<sup>82, 83</sup>

Existen dos tipos de anastomosis CC, término-terminal y látero-lateral, sin que se encuentren diferencias entre ambas reconstrucciones.<sup>84</sup> Se prefiere una HY-R en caso de disparidad de tamaño entre el conducto biliar del donante y del receptor, un conducto patológico del receptor, el antecedente de cirugía biliar previa o en el re-TH. Además del tipo de reconstrucción, no se ha demostrado evidencia con respecto al método de sutura (entrecortado o continuo o tipo de material). Sin embargo, una técnica quirúrgica inadecuada puede ser responsable de complicación biliar. La anastomosis CC puede realizarse con o sin tubo en T.

El uso rutinario de un tubo en T tiene una serie de ventajas: permite la medición directa de la producción y visualización de la bilis y el color en el postoperatorio inmediato, además permite un fácil acceso para la evaluación radiológica del sistema biliar y permite la descompresión rápida del árbol biliar en caso de necesidad. La colangiografía a través del tubo en T es menos costosa que la colangio-resonancia magnética (CRM) y es menos invasiva que la colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o la colangiografía transparieto-hepática (CTPH). Además, muchos pacientes con estenosis biliar no anastomótica (EBNA) leve tienen síntomas que se resolverán sólo después de la intervención a través del tubo en T.<sup>26</sup> De todas formas, el uso del tubo en T es controvertido, pudiendo reducir el riesgo de formación de estenosis biliar anastomótica (EBA), aunque se ha asociado a fístula biliar y colangitis en el momento de su extracción. Por otro lado, se ha demostrado también una tasa aumentada de complicaciones generales (33% frente a 15,5%), de colangitis (10% frente a 2,2%) y una menor tasa de supervivencia (80,1% vs 72,8%) en aquellos pacientes en los que se colocó un tubo en T.<sup>80</sup> Sin embargo, en un metanálisis que incluye seis estudios prospectivos randomizados no se recomienda su uso.<sup>85</sup> Esta observación está respaldada por un reciente metanálisis donde los pacientes en los que se prescinde del uso del tubo en T tenían una menor incidencia de colangitis, peritonitis y una menor tasa de complicaciones biliares (CB); sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre los grupos con o sin tubo en T, en relación a otras complicaciones como: fugas biliares anastomóticas, revisiones de colédoco-yeyunostomías, colocación de prótesis biliares, TAH, tasa de retrasplante o mortalidad por CB.<sup>86</sup> Sin embargo, aunque existen estudios aleatorizados prospectivos que no corroboran estos resultados<sup>87</sup>, las guías americanas de TH recomiendan su uso en injertos procedentes de DMC, dado el alto riesgo de complicaciones biliares.<sup>88</sup> Otros autores, consideran que debe colocarse un tubo en T en pacientes con alto riesgo de EBNA, tanto en TH con injertos procedentes de DMC, como aquellos con un tiempo

isquémico prolongado o incompatibilidad AB0, pudiendo considerarse su retirada en este grupo a los 6 meses del TH.<sup>89</sup>

#### **1.7.2.2. Hepático-yeyunostomía en Y de Roux**

En general se recomienda en pacientes con enfermedad biliar preexistente, como CEP, atresia biliar o cirugía biliar previa, o cuando existe una desproporción entre la vía biliar del donante y del receptor. La realización de la HY-R precisa de mayor tiempo quirúrgico, pues comprende dos anastomosis, además limita el acceso endoscópico a la vía biliar después del TH. Como complicaciones específicas de esta anastomosis se incluyen la perforación intestinal, el sangrado en la yeyuno-yeyunostomía, la estenosis o la fuga biliar o intestinal.<sup>90</sup> Algunos grupos abogan por el uso sistemático de HY-R, basándose en el argumento de que la vertiente yeyunal de la Y de Roux enriquecería la vascularización de los conductos biliares en el TH del donante vivo y disminuye la presión de vaciado del árbol biliar.<sup>91</sup>

Los factores técnicos que generalmente se atribuyen a las estenosis incluyen el uso de demasiadas suturas con distribución desigual, la tensión anastomótica, mala vascularización y una cantidad insuficiente de suturas que derivan en una aposición inadecuada de la mucosa que conduce a fuga biliar y consecuentemente a la estenosis.<sup>79</sup>

Se ha utilizado una espátula en los conductos biliares del donante y el receptor, realizando una sutura continua como método para aumentar el diámetro intraluminal de la anastomosis y así proporcionar una distribución uniforme de la tensión a lo largo de las paredes de la sutura, consiguiendo una reducción de la incidencia de la EBA del 12,5% al 2,5%.<sup>92</sup> Se ha reportado que las suturas entrecortadas se asocian a una tasa más alta de fuga biliar, mientras que las continuas están asociadas con una tasa más alta de estenosis. Ante estos resultados, otros autores defienden la combinación de una sutura continua posterior y entrecortada en su cara anterior como técnica quirúrgica de

elección.<sup>93</sup> En cuanto al tipo de sutura, se ha defendido el uso de suturas sintéticas tipo monofilamento no absorbibles debido a su más fácil manejo y a una menor reacción del tejido.<sup>94</sup> Sin embargo, otros autores no han hallado diferencias entre la técnica o el material de sutura utilizado.<sup>95</sup>

En el caso de múltiples conductos biliares, más habitual en el TH de donante vivo, con frecuencia es posible reducir el número de conductos biliares al anastomosarlos y realizar una ductoplastia y septoplastia, con la condición de que ambos orificios no estén más separados que el diámetro del conducto biliar más grande. Si estos orificios están más separados entre sí, es mejor optar por 2 anastomosis separadas utilizando tanto el conducto hepático, como el cístico del receptor o combinando la anastomosis CC y una HY-R.

En cuanto a la vascularización de la vía biliar, ésta se nutre fundamentalmente por una rica red de pequeños vasos que forman un plexo que procede de ambas arterias hepáticas en su parte craneal y de la arteria gastroduodenal desde la parte inferior o distal, siendo el flujo preferencial ascendente. Tiene sentido dejar el muñón del donante lo más corto posible y el muñón del receptor lo más largo posible, para mantener un aporte sanguíneo adecuado en ambos extremos.<sup>79,96</sup> El concepto de la técnica de disección alta del hilio hepático en la hepatectomía del receptor es un paso en este sentido; sin embargo, un muñón de donante demasiado corto hace que la anastomosis sea técnicamente muy exigente, y mantener este fino equilibrio es fundamental para un buen resultado técnico.<sup>97</sup> Así, otro de los aspectos técnicos a destacar es realizar la mínima disección entre el conducto biliar y la arteria hepática para preservar la vascularización ductal.<sup>98</sup> Otros autores informan que el estudio radiológico anatómico preoperatorio de la vía biliar del donante, mediante una resección con su tejido perihiliar en la extracción del injerto, seguido de una transección nítida y clara de los conductos biliares, está asociado a una menor incidencia de CB; además, el uso de bandas de goma marcadas o cables

radiopacos (extrapolado de la cirugía maxilofacial) permitirá un fácil reconocimiento durante la colangiografía intraoperatoria del sitio de transección.<sup>91</sup>

Con la intención de reducir la tasa de CB, se han propuesto una serie de modificaciones técnicas:<sup>91</sup>

1. Lavado adecuado del conducto biliar del injerto tras la extracción.
2. Acortamiento de los muñones del conducto biliar del donante y del receptor para eliminar las zonas isquémicas, tanto como sea posible.
3. Exclusión del conducto cístico del donante sin sutura o inclusión, con o sin septoplastia endoluminal.
4. Anastomosis CC látero-lateral con el objetivo de evitar posibles muñones isquémicos, a pesar de precisar unos cabos anastomóticos más largos y mayor disección de los mismos.
5. Sutura en bolsa alrededor del tubo en T y demorar la retirada del mismo hasta 3 meses después del trasplante.

Con el uso de técnicas microquirúrgicas se ha demostrado un claro beneficio en la anastomosis de la arteria hepática al reducir la incidencia de TAH,<sup>99,100</sup> aspecto técnico que se ha extrapolado a la reconstrucción biliar (conductos de 2 mm), demostrando una reducción en la incidencia de estenosis biliares.<sup>101</sup> En esta dirección, publicaciones asiáticas con más de 5.000 TH abogan por la colocación rutinaria de prótesis biliares y por el uso de técnicas de sutura microquirúrgica utilizando material de sutura no reabsorbible de polipropileno 8 ó 9/0 con el fin de reducir tanto las fugas biliares como las tasas de estenosis (hasta el 8,5%), siendo cada vez más centros los que aplican estos principios.<sup>91,102</sup>

## 1.8. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

### 1.8.1. DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

La DPI comprende 2 formas clínicas que representan diferentes grados de gravedad: la menos grave o mala función (disfunción) inicial que es reversible y el FPI que es una forma grave e irreversible que evoluciona hacia el fallecimiento del paciente en un plazo de 7-10 días, salvo que se retrasplante de manera urgente.

La DPI se define como un mal funcionamiento o disfunción transitoria, temporal y reversible del injerto, establecida por la presencia de uno o más de los siguientes parámetros analíticos: bilirrubina > 10 mg/dL ó el parámetro *International Normalized Ratio (INR)* > 1,6 en el 7º día tras TH ó GOT ó GPT > 2.000 UI/L durante los primeros 7 días<sup>103</sup> en ausencia de otra complicación. Se caracteriza por una escasa producción de bilis y de mala calidad, asociada a inestabilidad hemodinámica, trastornos de la función renal y empeoramiento del nivel de conciencia que puede aparecer de forma inmediata tras el trasplante o al cabo de un periodo de 24-48 horas de función adecuada del injerto.

Es imprescindible identificar esta situación por su elevada mortalidad y discernir entre las situaciones más graves que obligan al retrasplante, de aquellas otras en las que la función se ha deteriorado temporalmente pero es suficiente para mantener la viabilidad del injerto.

La incidencia de la DPI es variable, entre el 2-20%.<sup>46</sup> Su etiología es desconocida, aunque se cree relacionada con el daño de preservación. Ante la sospecha diagnóstica, se deben realizar las exploraciones analíticas y radiológicas encaminadas a descartar otras causas de disfunción (vasculares, biliares, inmunológicas, infecciosas, etc). La biopsia hepática puede ser de gran utilidad para el diagnóstico diferencial aunque se



asocia a un elevado riesgo de sangrado por la coagulopatía asociada al fallo hepático, motivo por el cual se utiliza la vía transyugular. Histológicamente se objetivaría una extensa necrosis isquémica de localización preferentemente subcapsular.

El tratamiento se basa fundamentalmente en mantener el soporte vital y la situación general con administración de corticoides intravenosos, preparando al paciente para un eventual retrasplante. Se han ensayado algunos tratamientos más conservadores con prostaglandinas, con resultados no concluyentes.<sup>104, 105</sup>

### **1.8.2. FALLO PRIMARIO DEL INJERTO**

El FPI junto con las complicaciones biliares (fundamentalmente la CI) son las principales responsables de la pérdida del injerto tras la DMC. El FPI se caracteriza por una mala función del injerto desde las primeras horas tras el TH, asociando una hipertransaminasemia mayor de 1000 U/l y una prolongación del tiempo de protrombina (TP) mayor de 20 segundos.

Su etiología se relaciona con la LIR, instaurándose la sospecha clínica durante las primeras horas pos-TH, fundamentalmente por una inestabilidad hemodinámica asociada a acidosis metabólica, coagulopatía grave, hipertransaminasemia y encefalopatía. Se ha objetivado una mayor incidencia de las tasas de FPI con la utilización de injertos procedentes de una DMC. Existen distintos factores de riesgo que predisponen al FPI: factores dependientes del donante como la edad, TIC, TIF >12 horas, el IMC y el grado de macroesteatosis, así como factores dependientes del receptor como la edad, insuficiencia renal, la puntuación MELD y el re-TH.

La incidencia de FPI en receptores de hígados de DMCc es más alta que en receptores de hígados de DME (12% versus 6%), así como la incidencia de re-TH (14%

en DMCc versus 8% en DME).<sup>106</sup> Los factores pronósticos de fallo primario demostrados en DMCc son: edad > 60 años, TIF >8 horas y pacientes en UCI. La incidencia de FPI tras DMCnc está entre el 5-12%, siendo mayor que en la DME.<sup>107</sup> La mayor incidencia de FPI también se repite cuando se utilizan hígados procedentes de DMCc, según un reciente metaanálisis publicado.<sup>108</sup>

### **1.8.3. LESIÓN DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN**

La LIR, inherente a todo TH, es la causa principal de la DPI y del FPI, siendo este último el responsable del 81% de los retrasplantes en la primera semana postoperatoria.<sup>109</sup>

Minimizar los efectos adversos del síndrome de isquemia-reperfusión podría aumentar el número de órganos disponibles. No se conocen muy bien las causas de la LIR, ya que para ello sería fundamental la absoluta comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en cada una de las etapas del trasplante (la extracción, el transporte, la preservación, los TIF y TIC y el implante del injerto hepático).

El síndrome de isquemia-reperfusión se ha dividido conceptualmente en dos fases: la lesión secundaria a la isquemia y la lesión causada por la reperfusión. En la isquemia, fundamentalmente, se interrumpe el aporte de oxígeno y se detiene la cadena respiratoria mitocondrial con la consecuente acidosis resultante que, entre otras cosas, lleva a una alteración de la homeostasis celular, edema intracelular y muerte celular. La reperfusión desencadena una serie de fenómenos inflamatorios, una respuesta inmune inflamatoria con liberación de citoquinas al torrente sanguíneo, condicionando así la inestabilidad hemodinámica.

Realmente, ambos procesos están interrelacionados, dado que el daño celular en el injerto hipóxico se acentúa después de la restauración del aporte de oxígeno; sin embargo, la reperfusión tras un periodo breve de isquemia no repercute de manera importante sobre el injerto, por lo que se entiende que lo que sucede en la reperfusión es consecuencia de los daños iniciados durante la isquemia.<sup>109</sup>

Se diferencian dos tipos de daño hepático atribuibles a la isquemia-reperfusión. La isquemia-reperfusión “caliente” que se inicia por el daño hepatocelular y se desarrolla “*in situ*” durante la cirugía, shock o trauma, que puede condicionar un fallo hepático; y la isquemia-reperfusión “fría” que se inicia tras el daño de los sinusoides endoteliales y la disrupción de la microcirculación, desarrollándose durante la preservación “*ex-vivo*”.

En este proceso celular participan multitud de mediadores inflamatorios con múltiples y complejas interrelaciones entre las vías de señalización. Aunque las dianas celulares son diferentes en ambos tipos, comparten un mecanismo común, el de la inflamación local, activando al sistema inmune. La activación de las células de Kupffer y de los neutrófilos, la producción de citoquinas y la producción de radicales libres que aumentan la expresión de moléculas de adhesión e infiltración de linfocitos en la circulación sistémica, son cascadas inmunológicas presentes en ambos tipos de isquemia. Como consecuencia de esta respuesta inmune inflamatoria con liberación de citoquinas se produce el daño celular en respuesta a la isquemia. El endotelio biliar, los colangiocitos, son especialmente sensibles a estos fenómenos de isquemia-reperfusión que se producen de forma repetida en el injerto procedente del DMC IIa.

Este tipo de injerto procedente del DMCnc está sometido al menos a dos tiempos de isquemia, la parada cardiaca inicial y la certificación del fallecimiento; alternados con periodos variables de mantenimiento de la perfusión abdominal, tanto en la resucitación cardiopulmonar inicial como con el cardiocompresor cardiotorácico o en la PRN. Así, en

estos injertos, el fenómeno de isquemia-reperfusión se duplica, por un periodo de hipoxia asociado a la reoxigenación del tejido que desencadena los fenómenos microangiopáticos e inflamatorios que perpetúan el daño biliar.

#### **1.8.4. COMPLICACIONES VASCULARES**

Las complicaciones vasculares pos-TH más frecuentes son la TAH y la trombosis o estenosis de la vena porta.

##### **1.8.4.1. Trombosis de la arteria hepática**

La TAH se define como la ausencia de flujo a través de la arteria hepática, usualmente a nivel de la anastomosis entre la arteria hepática del donante con la del receptor. El diagnóstico de sospecha se hace al constatar alteraciones del perfil hepático y se confirma con ecodoppler, angio-TAC, angio-RM o arteriografía. Tiene una incidencia entre 2-17% de los TH en adultos y hasta un 20% en TH infantiles.<sup>110</sup>

Su etiología es variable, desde problemas anastomóticos a estados de hipercoagulabilidad post-TH o trastornos del flujo arterial.<sup>111</sup> La clínica puede variar desde ausencia sintomática hasta un cuadro de necrosis hepática, formación de abscesos hepáticos, sepsis o complicaciones biliares (estenosis anastomótica y colangitis de repetición). La aparición temprana puede derivar en una necrosis hepática masiva con rápido deterioro del paciente asociándose a un cuadro de insuficiencia hepática aguda cuya única alternativa es el retrasplante.<sup>112, 113</sup> Además la TAH precoz puede originar fugas biliares con formación de biliomas e incluso necrosis completa de la vía biliar, que obligan también al retrasplante.<sup>110</sup>

Las series iniciales de TH con DMC informaban de una incidencia significativamente mayor de TAH; sin embargo, este hecho no se ha confirmado en las publicaciones más recientes.<sup>107, 108, 114, 115</sup>

#### **1.8.4.2. Complicaciones de la vena porta**

La estenosis portal pos-TH es rara y la trombosis se presenta entre el 1-2,2% después del TH.<sup>116</sup> La clínica es variable e incluye: fallo del injerto, ascitis, varices y hemorragia gastrointestinal, realizándose el diagnóstico por ecodoppler, angio-TAC o angio-RM. La estenosis portal se trata mediante dilatación e incluso con colocación de una prótesis, mientras que la solución a una trombosis completa de la vena porta va a ser un trasplante cuando el paciente presenta fallo hepático.

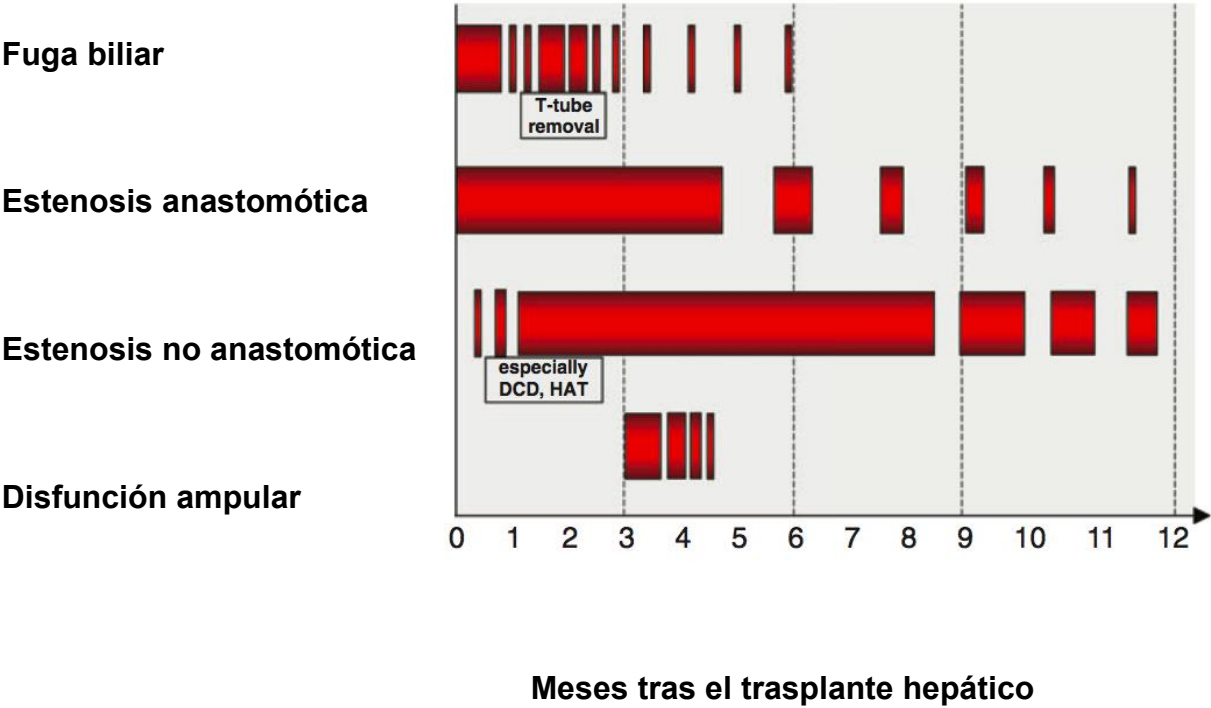
#### **1.8.5. COMPLICACIONES BILIARES**

Las constantes mejoras en la técnica quirúrgica han disminuido la tasa de CB pos-TH, aunque continúan siendo una importante fuente de morbi-mortalidad. Las CB junto con el FPI son las complicaciones más frecuentes y pueden derivar en la pérdida del injerto, sobre todo a consecuencia del desarrollo de estenosis biliares de tipo isquémico o CI.

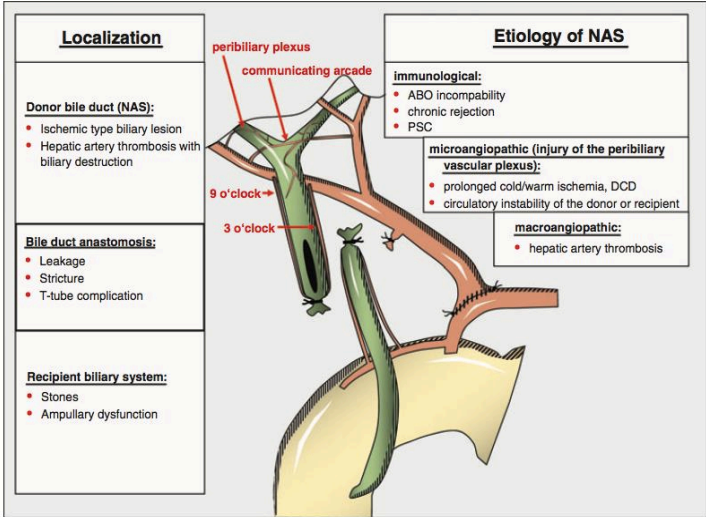
##### **1.8.5.1. Patogenia y Clasificación**

Los diferentes sistemas de clasificación de las CB se basan en el momento de presentación en relación al TH, localización o etiología. (Figuras 6 y 7)<sup>117</sup> Según la localización pueden ser complicaciones en la vía biliar del injerto (lesiones de tipo isquémico, no anastomóticas y aquellas en las que se asocia una TAH), pueden aparecer a nivel anastomótico (fugas, estenosis o complicaciones del tubo en T) o en la vía biliar

del receptor (litiasis o disfunción del esfínter de Oddi). Se clasifican también en función de la etiología inmunológica en microangiopáticas o macroangiopáticas.



**Figura 6.** Momento de aparición de las complicaciones biliares<sup>138</sup>



**Figura 7.** Localización y etiología de las complicaciones biliares<sup>138</sup>.

El punto más vulnerable del sistema biliar es el aporte vascular, pues los conductos biliares se nutren únicamente de sangre arterial, a diferencia del parénquima hepático que presenta un doble aporte vascular, portal y arterial. Es de sobra conocida la susceptibilidad del epitelio biliar a lesiones isquémicas, secundarias a una eventual hipotensión grave que conduce a una CI, necrosis biliar, formación de moldes de barro biliar, cicatrización posterior y estenosis multifocal. Igualmente, esta hipotensión grave del donante provoca trastornos microcirculatorios y una lesión isquémica adicional. Esto dificulta la preservación óptima del plexo biliar durante la obtención de órganos, teniendo en cuenta que la preservación óptima es esencial para una baja morbilidad biliar.<sup>117</sup>

El conducto biliar común se nutre a través de dos arterias principales que se extienden a lo largo de su borde derecho e izquierdo. Las arterias "3 en punto" y "9 en punto" preferentemente representan un 60% del aporte sanguíneo, y de forma variable las arterias retroportales, retroduodenales o gastroduodenales que se comunican con la arteria hepática derecha y con menor frecuencia con la arteria hepática izquierda, representan un aporte sanguíneo del 30-40%.(Figura 7).

Entre las posibles CB se incluyen estenosis, fugas, cálculos o barro biliar y disfunción del esfínter de Oddi. En general, las CB más frecuentes son las estenosis biliares y dentro de las mismas, las estenosis anastomóticas con una incidencia del 5 al 10%, fundamentalmente relacionadas con la técnica quirúrgica.

Algunos de los factores de riesgo implicados en la aparición de CB son la reconstrucción biliar con tubo en T, la anastomosis bilio-yeyunal en Y de Roux, la defectuosa técnica quirúrgica, la LIR, la TAH, la infección por citomegalovirus (CMV), el rechazo y la colangitis esclerosante primaria.<sup>90</sup>

La incidencia de la estenosis biliar varía entre el 5-15% después del TH con DME y entre el 28-32% después del TH con hígado de un donante vivo.<sup>105</sup> Sin embargo, en el TH con DMC se puede presentar una incidencia >50% de CB.<sup>118</sup>

Las estenosis aparecen comúnmente como complicaciones tardías, entre 5-8 meses pos-TH. Las estenosis biliares se clasifican según su localización en:

- a) Estenosis anastomóticas (EBA): localizadas exclusivamente en la zona anastomótica.
- b) Estenosis no anastomóticas (EBNA): de distribución intra o extrahepática.
- c) Estenosis mixtas (EBM): con presencia sincrónica de las dos alteraciones previas.

#### **1.8.5.1.1. Estenosis biliares anastomóticas**

Antes de la década de 1990, las EBA afectaban aproximadamente a un tercio de los pacientes; sin embargo, con la mejora de las técnicas quirúrgicas, la incidencia actual es aproximadamente del 13%: un 12% pos-TH en DME (rango, 5-15%) y un 19% (rango, 13-36%) en el TH de donante vivo. En el donante vivo aumenta el riesgo de devascularización de la vía biliar en la disección hiliar y la potencial fuga biliar que provocará cambios fibróticos alrededor de la anastomosis, además de la necesidad incrementada de múltiples anastomosis de los conductos biliares más pequeños.<sup>118</sup>

El diagnóstico de EBA varía ampliamente, desde 7 días a 11 años después del trasplante, siendo lo más frecuente su aparición dentro del primer año pos-TH. Parece que la incidencia aumenta con un seguimiento más prolongado, ya que el riesgo acumulado de estenosis anastomóticas a 1, 5 y 10 años pos-TH es 6,6%, 10,6% y 12,3%, respectivamente.<sup>118</sup> Se pueden presentar en cualquier tipo de anastomosis biliar, aunque son más frecuentes tras la HY-R.<sup>119</sup>

La patogenia de la EBA se atribuye a una anastomosis muco-mucosa inadecuada, a la isquemia tisular local y a la naturaleza fibrótica del proceso de curación.<sup>120</sup> Una



disminución del diámetro de la luz de la vía biliar, leve y transitorio, secundario al edema postoperatorio es frecuente tras el TH; sin embargo, no podemos determinar cuántos de estos casos progresarán a una estenosis clínicamente relevante.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de EBA son numerosos e incluyen factores de riesgos del receptor, del injerto, quirúrgicos y postoperatorios. Las contribuciones de estos factores de riesgo difieren entre los pacientes que se someten a TH procedente de DME (edad avanzada del receptor, donante femenina, fallo en el uso del conducto donante, fuga biliar previa, rechazo agudo, rechazo crónico y reconstrucción HY-R),<sup>120-122</sup> de los que se someten a TH de donante vivo (edad avanzada del receptor, edad avanzada del donante, más de 1 anastomosis biliar, TIF y TIC más prolongados, fugas biliares previas, TAH y la reconstrucción mediante CC en lugar de la reconstrucción HY-R).<sup>83,123</sup> Se identificaron también como factores de riesgo en DME y DMC, el peso e IMC del donante,<sup>114</sup> así como la fuga biliar temprana<sup>120, 124</sup>

Pueden ser también responsables de las EBA una técnica quirúrgica inadecuada, el pequeño calibre de los conductos biliares, el material de sutura inapropiado o la tensión en la anastomosis.<sup>118</sup> Como regla general, las EBA que aparecen precozmente en el postoperatorio suelen ser secundarias a la cirugía (los problemas técnicos o fuga biliar postoperatoria), mientras que las que aparecen tardíamente se relacionan con el proceso de cicatrización y fibrosis, como resultado de la isquemia del extremo anastomótico del conducto biliar del donante o receptor.<sup>120</sup>

Se debe sospechar una EBA pos-TH en cualquier paciente que presente ictericia, fiebre, dolor abdominal o colestasis bioquímica asintomática. No es necesario objetivar una dilatación de los conductos biliares proximales a la anastomosis biliar, aunque es frecuente, para confirmar el diagnóstico. En aquellos pacientes en los que se coloca un tubo en T, las EBA a menudo no son evidentes hasta la retirada del tubo en T. Los

hallazgos histológicos pueden sugerir obstrucción biliar, pericolangitis o proliferación de las vías biliares.<sup>93</sup>

El tratamiento de las EBA está justificado cuando es clínicamente significativa. A pesar de los resultados variables, si el explorador es experimentado, el manejo endoscópico a través de la CPRE presenta una tasa de resolución superior al 75%, por lo que se considera el tratamiento de elección en pacientes con reconstrucción biliar tipo CC.<sup>83, 125</sup> El manejo endoscópico comprende la colocación de una prótesis, con o sin dilatación de la estenosis. La dilatación con balón sin colocación de prótesis biliar tiene un éxito aproximadamente del 40%, sin embargo, la colocación adicional de prótesis presenta un resultado mantenido en el 75% de los pacientes con EBA.<sup>126</sup> En general, es preciso un tiempo medio de un año para la resolución de la estenosis, que suele requerir la colocación de varias prótesis que se recambian aproximadamente cada 3 meses por otras de mayor calibre<sup>127</sup> con un promedio de 3 a 4 sesiones.<sup>128</sup> Las prótesis dobles o múltiples, al proporcionar una mayor dilatación, han mostrado mejores resultados que las prótesis únicas,<sup>126</sup> con un éxito entre el 80-90%.<sup>128</sup> Aunque las complicaciones graves después de la CPRE son raras, una serie prospectiva reporta una tasa de complicaciones del 6,6% y, dado que la mayoría de los pacientes precisarán más de un procedimiento, la tasa de complicaciones acumuladas por paciente puede alcanzar el 21%.<sup>127</sup> En pacientes con reconstrucción HY-R el tratamiento inicial generalmente implica la colocación de una prótesis por CTPH. Algunos centros han informado que las estenosis tempranas responden mejor a la terapia que las estenosis tardías, sobre todo en las anastomosis CC, secundarias al edema e inflamación dentro de los primeros 30-60 días pos-TH.<sup>128</sup> Este tipo de estenosis responde bien a la dilatación con balón y a la colocación temporal de una prótesis biliar.

La obstrucción biliar prolongada y la colangitis durante el tratamiento intervencionista pueden estar asociadas con fibrosis progresiva del injerto; por ello, en estos casos el

tratamiento quirúrgico precoz está indicado, ya que su retraso puede asociarse a disfunción persistente del injerto.<sup>129</sup> Cuando las EBA se tratan adecuadamente, los resultados a largo plazo, en términos de supervivencia del paciente y del injerto, son equivalentes a los controles emparejados sin EBA.<sup>128</sup> Un protocolo de dilatación programada cada 2 semanas y la colocación de prótesis con un promedio de 3,6 meses, mostró resultados alentadores con una tasa de éxito del 87%.<sup>130</sup> En las pocas situaciones en las que el acceso endoscópico a las EBA no se alcanza, como en las HY-R, se podría considerar un enfoque combinado a través de CTPH seguida de una endoscopia. Con el drenaje transhepático percutáneo se logra una tasa de éxito entre el 50-75%.<sup>128</sup>

A largo plazo, alrededor del 10-20% de los pacientes con EBA pueden requerir una HY-R.<sup>131</sup> La cirugía se reserva para las EBA que no responden a tratamientos endoscópicos o percutáneos, sin que la terapéutica previa influya en la tasa de éxito de la cirugía.<sup>90</sup> Sin embargo, en casos seleccionados con EBA muy estrechas a los 6 meses del TH, la conversión a anastomosis bilioentérica también se usa como terapia de primera línea.<sup>117</sup>

#### **1.8.5.1.2. Estenosis biliares no anastomóticas**

Una EBNA se define como 1 o más áreas focales de estenosis de los conductos biliares proximales a una anastomosis biliar<sup>79</sup> y, a menudo, se localizan en múltiples áreas. Se caracterizan por ser estenosis más largas y menos frecuentes, con presentación más tardía que las EBA. Además, se cree que estas estenosis se desarrollan como consecuencia de la isquemia y de eventos inmunológicos.

Las EBNA, también conocidas como estenosis de tipo isquémico, presentan una incidencia que oscila entre el 5-25% con un tiempo medio de presentación entre 3,3-5,9 meses pos-TH.<sup>117</sup> Sin embargo, la incidencia de EBNA depende en gran medida de la era del estudio, los criterios de inclusión, la selección de pacientes, el tiempo de seguimiento

y otros factores. La incidencia de EBNA, tras excluir los pacientes con CEP y TAH, disminuye hasta el 3,9%.<sup>132</sup> Actualmente, la incidencia de EBNA ha aumentado como consecuencia de la utilización de injertos de donantes marginales o de donantes con criterios ampliados como los DMC.<sup>133</sup>

En general, las EBNA se localizan a nivel perihiliar aunque también pueden aparecer de manera difusa intrahepática que, con mayor frecuencia, son estenosis más largas y múltiples en el momento de la presentación.<sup>134, 135</sup> Las EBNA se relacionan con una disminución de la supervivencia del injerto,<sup>136</sup> en contraste con las EBA, presentando unas tasas de fracaso del injerto a 10 años entre el 20-50%.<sup>137</sup>

Existen diferentes teorías para intentar justificar el origen de este tipo de estenosis aunque probablemente tenga un origen multifactorial, que se podría agrupar en función de tres tipos de lesión biliar: la relacionada con isquemia, la lesión inmunomodulada y la lesión citotóxica causada por sales biliares hidrófobas.<sup>138, 139</sup>

Anatómicamente, la vascularización preferente de la vía biliar supraduodenal se secciona durante el TH, además el resto de la vascularización de la vía biliar del donante es tributaria de la arteria hepática y sus ramas, que son finas y altamente susceptibles a la lesión isquémica. La oxigenación de las células epiteliales biliares (colangiocitos) depende completamente de la arteria hepática, en contraste con los hepatocitos que se oxigenan tanto a través de la arteria hepática como de la vena porta. La trombosis y estenosis de la arteria hepática son, por tanto, muy perjudiciales para los colangiocitos y el estroma de la pared del conducto biliar y pueden provocar el desarrollo de una necrosis masiva del conducto biliar pos-TH.<sup>140</sup> De hecho, en pacientes con EBNA, hasta en el 50% se demuestra una TAH.<sup>141</sup> La incidencia de EBNA sin TAH es solo del 1,4%; sin embargo, en el TH del DMCnc alcanza el 25,6%.<sup>89</sup>

Algunos autores sugieren que la disección excesiva del hilio hepático durante la extracción produce daño en las glándulas peribiliares y en el plexo vascular.<sup>142</sup> El daño

importante del endotelio biliar relacionado con el síndrome de isquemia-reperfusión, tanto por la ausencia de flujo arterial como por la isquemia prolongada, así como secundario a la reoxigenación del tejido, se duplica en el DMC tipo IIa, dado que al tiempo de isquemia convencional hay que añadir el tiempo de isquemia del donante desde la PCR hasta el inicio de la perfusión fría y el periodo de inestabilidad hemodinámica del donante previo a la PCR. El TIC del donante (desde la asistolia hasta el clampaje) es un factor de riesgo para la aparición de CI; por tanto, ese tiempo no debe superar los 20-30 minutos. También otros autores han asociado el aumento del TIF con la aparición de CI.<sup>114</sup>

La formación de microtrombos en el plexo biliar durante el periodo de éstasis sanguíneo es, según algunos autores, uno de los desencadenantes de la patología isquémica. Para ello se ha empleado heparina y fibrinolíticos durante el procedimiento del TH sin objetivar diferencias en su uso.<sup>143, 144</sup>

Además de la causa isquémica de la estenosis biliar, existe otro mecanismo patogénico debido a una causa inmunológica. Se ha observado una mayor incidencia de EBNA en TH con injertos con incompatibilidad AB0, en pacientes con hepatitis autoinmune o CEP, en pacientes con rechazo ductopénico crónico y en aquellos con un polimorfismo en el receptor de quimiocina CC 5delta32.<sup>79, 145</sup> Se cree que la razón de esta lesión biliar mediada por el sistema inmune es la existencia de antígenos de tipo sanguíneo en el epitelio biliar de los conductos biliares de los donantes.<sup>140</sup>

La toxicidad de las sales biliares potencia la LIR, por lo que se recomienda el lavado retrógrado de la vía biliar.<sup>146</sup> A diferencia de las sales biliares hidrofílicas que son citoprotectoras, las sales biliares hidrofóbicas pueden dañar los hepatocitos y los colangiocitos, debido a sus propiedades detergentes. Esta toxicidad pos-TH puede explicarse por el lavado insuficiente de la vía biliar en la extracción de órganos, por el desequilibrio de la ratio sales biliares/fosfolípidos, que conduce a una acumulación

intracelular de sales biliares hidrofóbicas relacionada con una disminución de la producción de bicarbonato.<sup>140</sup>

Son factores predisponentes para el desarrollo de EBNA la TAH, el rechazo, la LIR, la técnica quirúrgica y el uso de injertos de DMC,<sup>136</sup> así como el uso prolongado de vasopresores en los donantes,<sup>106,147</sup> macroesteatosis del injerto, CEP, infección por CMV,<sup>148</sup> grado C de Child-Pugh.<sup>132</sup> y los TIF y TIC prolongados. Por este motivo se recomienda un TIF <10 h si coexisten otros factores de riesgo para las EBNA.<sup>132</sup> La preservación del hígado con fluidos de preservación de alta viscosidad puede conducir a tasas más altas de EBNA. Sin embargo, parece que la perfusión con soluciones de baja viscosidad como el Celsior, IG-1, y la HTK, por sí solas, no son suficientes para una perfusión efectiva de la microvascularización peribiliar, por lo que la perfusión adicional arterial puede ser esencial para disminuir la incidencia de EBNA pos-TH.<sup>140</sup>

Otro factor de riesgo bien conocido es el TIC durante la obtención de órganos, especialmente durante el período entre el paro cardíaco y la perfusión fría en la donación de DMC, que aumenta la incidencia de EBNA hasta el 30-40%.<sup>140,136,149</sup> En relación con la reperfusión del injerto, algunos autores han recomendado la reperfusión arterial en lugar de la clásica reperfusión portal en primer lugar, o la reperfusión simultánea portal y arterial, en lugar de la reperfusión secuencial.<sup>140</sup> Sin embargo, no hay pruebas sólidas que respalden ninguna de estas estrategias y la reperfusión inicial a través de la vena porta se prefiere fundamentalmente por su simplicidad técnica.<sup>150</sup>

Estudios recientes basados en datos histológicos de biopsias del extremo distal de la vía biliar extrahepática del injerto muestran datos de pérdida del epitelio biliar, necrosis del estroma mural y lesión del epitelio biliar en el 90% de los casos; sin embargo, solo un 15% desarrollarán EBNA. Este hallazgo ha establecido un nuevo concepto basado en una falta de regeneración y reparación del epitelio biliar pos-TH en ciertos injertos hepáticos,

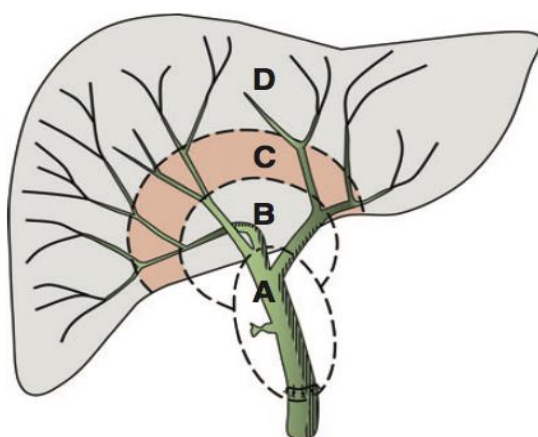
aunque se necesitan más estudios para determinar su verdadera relevancia y comprobar si la estimulación de la regeneración disminuiría las incidencias de EBNA.<sup>140</sup>

Otra de las estrategias para intentar disminuir la aparición de EBNA es el uso de las máquinas de perfusión mecánica para la preservación del injerto. Algunos estudios sugieren que la infusión de un fluido oxigenado puede ayudar a la recuperación del órgano, mejorando la homeostasis celular mediante la restauración de la función mitocondrial y los niveles de ATP intracelular, y así disminuir las especies reactivas de oxígeno y consecuentemente la lesión celular.<sup>151</sup> La máquina de perfusión subnormotérmica oxigenada (20°C) permite el inicio de la actividad metabólica en un ambiente fisiológicamente similar que, teóricamente, protegería de las lesiones isquémicas, pudiendo además mejorar la función y la viabilidad de los órganos a través de la infusión de agentes terapéuticos como sales biliares hidrofílicas o bicarbonato y evaluar la viabilidad del injerto a través de biomarcadores como micro-RNAs que puedan predecir la aparición de estenosis biliares.<sup>152</sup> Hasta ahora, los estudios solo han sugerido que la perfusión mecánica permite una mejor preservación del parénquima hepático en comparación con la obtenida en frío y facilita evaluar la viabilidad y la función del injerto antes del trasplante.<sup>140</sup> Los últimos estudios sobre la máquina de perfusión normotérmica concluyen que, *per se*, no previenen las lesiones isquémicas aunque sí pueden proporcionar biomarcadores que identifiquen injertos de alto riesgo.<sup>153</sup> Las máquinas de perfusión se consideran una herramienta prometedora para aumentar la utilización de injertos marginales, y se ha demostrado que la perfusión oxigenada normotérmica o hipotérmica muestran mejores resultados en términos de CB, según la última revisión sistemática.<sup>154</sup>

Una serie que utiliza donantes DMCC demuestra que más del 80% de las EBNA están ubicadas alrededor o debajo de la confluencia biliar, y menos del 20% en las ramas

periféricas del árbol biliar. Según la región anatómica del árbol biliar afectado por las EBNA, se ha propuesto clasificación que divide las CB en 4 tipos: <sup>155</sup> (Figura 8)

- A) Afectación de la bifurcación hiliar (zona A).
- B) Conductos entre las ramas de primer y segundo orden (zona B).
- C) Entre las ramas de segundo y tercer orden (zona C).
- D) En la periferia del hígado (zona D).



**Figura 8** Clasificación de las estenosis biliarias no anastomóticas <sup>155</sup>

La extensión de la localización intrahepática determina especialmente el éxito del tratamiento, por lo que la afectación extensa de la zona C es la más grave. La zona D, que representa los pequeños conductos periféricos, aparece generalmente en las estenosis tardías fundamentalmente de base inmunológica.

En una serie 44 pacientes que desarrollaron EBNA (intrahepáticas) pos-TH con injertos de DMCC, se clasificaron las estenosis en cuatro grupos en función de los hallazgos colangiográficos, con la intención de poder establecer un índice pronóstico del éxito terapéutico: <sup>155</sup>



- a) Afectación focal unilateral, definida como estenosis solo en la rama segmentaria de un lóbulo hepático de forma unilateral.
- b) Afectación de la confluencia, definida como varias estenosis a nivel de la confluencia.
- c) Afectación multifocal bilateral.
- d) Necrosis difusa con destrucción de la integridad de la arquitectura central, sobre un segmento largo con obliteración difusa de los conductos periféricos.

Estos autores objetivaron que los pacientes que desarrollaron una lesión focal unilateral (a) o una afectación de la confluencia (b), tenían una supervivencia del 100% y buenos resultados con o sin intervenciones adicionales; sin embargo, los pacientes con estenosis multifocales bilaterales (c) o necrosis difusa (d) de los conductos biliares tuvieron un pronóstico desfavorable que derivó en muerte o retrasplante a pesar de las intervenciones agresivas. La supervivencia a 2 años del grupo de estenosis multifocales fue del 85,7%, y aproximadamente el 50% no mejoraron su sintomatología a pesar de intervenciones agresivas, por lo que sugieren considerar el retrasplante si no existe mejoría sintomática al año del TH o si la situación del paciente se deteriora progresivamente. En el grupo de necrosis difusa (d), la colangitis recurrente, la ictericia persistente y el mal estado nutricional son una amenaza constante, por lo que debe plantearse un rápido retrasplante con un soporte médico agresivo, pero no intervenciones terapéuticas repetidas. En este grupo no se espera una supervivencia a largo plazo, sin embargo, la supervivencia del paciente no se vio muy afectada si el retrasplante se realizaba en el momento adecuado. El retrasplante parece ser el enfoque más efectivo y quizás el único recurso para los pacientes con necrosis difusa. Es fundamental el estrecho seguimiento de estos pacientes, incluso con manifestaciones leves de EBNA, pues pueden progresar a una forma más grave, aproximadamente a los 6 meses del TH.<sup>155</sup>

La presentación clínica de las EBNA incluye un cuadro de colestasis, asociado a moldes, barro o litiasis biliares pre-estenóticas, y ocasionalmente cursa con episodios de colangitis recurrente. La clínica de dolor en el hipocondrio derecho se asocia a ictericia, fiebre y prurito. Un estudio de 15 pacientes destacó el valor de la bilirrubina sérica  $>1,5$  mg/dL como el mejor marcador indirecto de estasis biliar en el TH de donante vivo.<sup>156</sup> Hasta un 50% de CB se presentan dentro del primer año post-TH<sup>155</sup> y en general son los que presentan un pronóstico más desfavorable junto con aquellos que presentan episodios recurrentes de colangitis. En un 33% de los pacientes se objetivan cursos progresivos, que eventualmente conducen a fibrosis y cirrosis.<sup>137</sup> La aparición de las CB puede ser desde el pos-TH inmediato hasta más allá de 10 años del TH, aunque suele suceder dentro del primer año pos-TH.<sup>118</sup> Se ha demostrado que la EBNA de inicio precoz ocurre principalmente alrededor de la bifurcación hepática y el conducto biliar común, mientras que las EBNA de inicio tardío se localizan con mayor frecuencia en la periferia del hígado y afectan a los conductos biliares pequeños en un patrón más difuso.<sup>155</sup>

Desafortunadamente, la ecografía abdominal puede no ser lo suficientemente sensible (entre el 38-66%) para detectar la obstrucción biliar pos-TH.<sup>157</sup> Además, no se ha encontrado una correlación entre el diámetro del conducto biliar y los hallazgos de la colangiografía y clínica. No está claro por qué los conductos biliares del donante no responden a la obstrucción distal con un grado de dilatación proporcional al que responden los hígados no trasplantados.<sup>156</sup> Es posible que la presencia de grados variables de fibrosis secundarios a la lesión perioperatoria se traduzcan en conductos menos flexibles. La CRM, que tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 95% para establecer el diagnóstico, se considera una herramienta diagnóstica óptima, no invasiva, para la evaluación de CB pos-TH, siendo el procedimiento de elección para la detección de EBNA después de una ecografía.<sup>118</sup> Se puede usar como el segundo paso después de la ecografía en pacientes para quienes el uso de la CPRE o CTPH conlleva un mayor

riesgo por tratarse de pruebas invasivas. La utilización de ambas pruebas va a estar determinada por la experiencia de cada hospital. Con la CPRE no solo se confirma el diagnóstico, sino que también se puede realizar un tratamiento de la estenosis en el mismo acto. Aunque se considere más fisiológica que la CTPH, el inconveniente de la CPRE es el riesgo asociado de una pancreatitis aguda. Por otro lado, la alternativa es la CTPH, que se reserva para pacientes con reconstrucción HY-R. Sin embargo, actualmente los endoscopistas disponen de colonoscopios de rigidez variable, enteroscopios de balón único, de doble balón y el tubo en espiral que permiten alcanzar el árbol biliar en estos casos.<sup>128</sup> El manejo terapéutico de las EBNA presenta mayor dificultad que las EBA, por lo que el tratamiento debe individualizarse.

En los casos en los que se detecta una TAH de manera precoz, se recomienda un tratamiento agresivo con revascularización o retrasplante temprano. En EBNA no asociadas con TAH, es preferible un manejo endoscópico o percutáneo.

Históricamente, el tratamiento era la reconstrucción quirúrgica en forma de HY-R. Sin embargo, en las últimas 2 décadas, con la evolución de las técnicas endoscópicas, éstas se consideran el tratamiento de elección para las EBNA.<sup>158</sup> La terapia percutánea, aunque tiene una tasa de éxito entre el 40-85%, todavía se considera una opción de segunda línea debido a la naturaleza invasiva del procedimiento y a las complicaciones asociadas de hemorragia, fugas biliares e infección,<sup>79</sup> que pueden aparecer entre el 2-14% de los pacientes, dado que muchos pacientes pueden presentar trombocitopenia persistente y coagulopatía pos-TH, además de precisar el mantenimiento del catéter percutáneo externo durante muchos meses.<sup>118</sup>

La dilatación repetida con colocación de prótesis plásticas parece ser la forma de tratamiento más aceptada.<sup>159</sup> El éxito del tratamiento depende de la gravedad, número y ubicación de las estenosis, aunque las de localización extrahepática tienen generalmente una mejor respuesta. Diferentes estudios informan de tasas variables de éxito de

tratamiento, que oscilan entre el 50% al 70%,<sup>123,160</sup> superiores a las alcanzadas en TH con donante vivo que no superan el 33%.<sup>128</sup> La terapia endoscópica de las EBNA generalmente consiste en la extracción del barro y moldes biliares, la dilatación con balón de todas las estenosis accesibles seguida de la colocación de prótesis plásticas con reemplazo de éstas cada 3 meses. La duración media del tratamiento fue de 185 días para EBNA versus 67 días para EBA, estando el 73% de los pacientes con EBNA libres de prótesis 22 meses después del inicio de tratamiento endoscópico en comparación con el 90% de los pacientes con EBA. Algunos autores sugieren una mayor eficacia y menor incidencia de colangitis cuando se realiza solo dilatación con balón (4 a 6 mm en las EBNA y de 6 a 8 mm para EBA) frente a la dilatación con balón más colocación de prótesis.<sup>161</sup> Sin embargo, la dilatación con balón de todas las estenosis no es factible y a menudo se produce una obstrucción rápida de la prótesis.<sup>128</sup> La necesidad de un tratamiento repetitivo implica un mayor uso de prótesis metálicas, que pueden presentar mayores diámetros y en consecuencia, desarrollar menos obstrucción en comparación con las prótesis de plástico; sin embargo, no existe evidencia en la práctica clínica del uso de prótesis parcial o totalmente recubiertas en comparación con las prótesis plásticas.<sup>162</sup> Las prótesis autoexpandibles de material bioabsorbible pueden ofrecer ventajas en comparación con las de plástico y metálicas autoexpandibles: un mayor diámetro, una menor incidencia de cambios proliferativos en el conducto biliar y una menor obstrucción, además de disminuir el número de recambios al no ser necesaria la extracción de la prótesis y poder impregnarlas de agentes antimicrobianos y antineoplásicos; no obstante, esto está fundamentado en estudios experimentales porcinos.<sup>128</sup>

El uso de nuevas tecnologías de endoscopia intraductal, como el sistema de visualización directa SpyGlass (Boston Scientific, Natick, MA, EE. UU.), que permite la visualización de la pared interna del árbol biliar y puede actuar como sistema para el paso

de la guía a través de una estenosis muy marcada, ha mostrado resultados alentadores.<sup>79,</sup>

163

Los pacientes con EBNA pueden requerir un trasplante temprano y la terapia endoscópica parece jugar un papel más destacado como puente para el trasplante.<sup>128</sup> La cirugía que, al igual que en las EBA, se reserva como último recurso, presenta una mayor tasa de éxito si la reintervención se realiza dentro de los 2 primeros años del TH y en ausencia de fibrosis significativa en la biopsia hepática. La revisión quirúrgica puede ser necesaria entre el 10-20% de los casos,<sup>120</sup> realizándose una derivación tipo HY-R si existe una anastomosis CC o una nueva HY-R en una zona mejor vascularizada, si era el procedimiento realizado previamente.<sup>118</sup> El trasplante también se puede considerar en pacientes con fracaso de los tratamientos anteriores o en presencia de cirrosis biliar secundaria, colangitis recurrente o colestasis progresiva.<sup>90</sup> A pesar de los buenos resultados descritos, hasta el 30-50% de los pacientes con EBNA se someterán a un trasplante.<sup>162</sup>

#### **1.8.5.1.3. Fuga biliar**

La fuga biliar, junto con las estenosis, representa la mayoría de complicaciones pos-TH, con una tasa entre el 2-25%. Pueden producirse fugas biliares en la anastomosis, en la inserción del tubo en T, en el conducto cístico o en la superficie de transección hepática de los injertos parciales de hígado. Una revisión que incluye más de 11.000 TH, reporta una incidencia del 8,2%, donde la incidencia de fuga pos-TH de donante vivo fue superior al TH convencional (9,5% frente a 7,8%).<sup>123</sup> También se ha sugerido que la incidencia de fugas biliares ha disminuido significativamente desde el 7,5% en la era pre-MELD hasta el 4,9% en la era MELD ( $p = 0,02$ ), identificando el uso del tubo en T como el factor de riesgo más determinante en la aparición de fugas biliares, siendo utilizado con menor frecuencia en la era MELD.<sup>133</sup>

En función del momento de presentación se clasifican en tempranas (si se producen durante el primer mes pos-TH) y en tardías (más de 4 semanas pos-TH). Las primeras se producen generalmente en la anastomosis o peritubo de Kehr. Las causas pueden ser: isquemia, obstrucción distal, hiperpresión del esfínter de Oddi o tras la retirada del tubo en T. La mayoría de las fugas de bilis pos-TH, entre el 33-74% en estudios retrospectivos, se relacionan con la retirada programada o inadvertida del tubo en T de Kehr,<sup>122</sup> produciéndose la fuga en el sitio de inserción del catéter.<sup>135</sup> Sin embargo, en estudios prospectivos no se han reproducido estos resultados<sup>87</sup> y sugieren que, tanto la técnica quirúrgica como el material del tubo en T, pueden estar relacionados con la aparición de la fuga. Este tipo de fuga es clínicamente irrelevante, de menor gravedad y con una mejor respuesta terapéutica, con un éxito terapéutico mediante CPRE del 100% de los casos frente al 50% de resolución en fugas anastomóticas no relacionadas con el tubo en T. Así, centros que encontraron el uso del tubo en T como factor de riesgo, continúan utilizándolo en el 58% de los TH.<sup>117</sup>

La mayoría de las fugas biliares, relacionadas o no con la extracción del tubo en T, se presentan dentro de los primeros 30 días pos-TH,<sup>123</sup> presentándose de forma ocasional las formas tardías, hasta los 6 meses pos-TH.<sup>164</sup>

La forma de presentación es variable, en función de la dimensión de la fuga, debiendo recordar que pueden ser asintomáticas en pacientes en tratamiento inmunosupresor. En esta situación, una elevación inexplicada de la bilirrubina sérica, una fluctuación de los niveles de ciclosporina o la presencia de ascitis biliar deberían hacer sospechar una fuga biliar. También se debe sospechar una fuga biliar en todo paciente con dolor abdominal, fiebre o datos de peritonismo pos-TH, fundamentalmente si la clínica es posterior a la retirada del tubo de Kehr.

El tratamiento se debe adecuar a la situación clínica del paciente, generalmente con un manejo conservador que incluye analgesia, fluidoterapia y soporte vital. El manejo

invasivo conlleva generalmente un manejo endoscópico a través de una CPRE o CTPH. Las fugas biliares secundarias a isquemia son difíciles de tratar, ya que la causa generalmente no se resuelve con una intervención endoscópica o radiológica. En las fugas de causa no isquémica, la CPRE con esfinterotomía y colocación de una prótesis en el conducto biliar, drenaje nasobiliar o una combinación de estas técnicas, ha demostrado tener altas tasas de éxito,<sup>124</sup> con una resolución de los síntomas entre el 85-100% de los casos.<sup>158</sup> La CTPH se usa comúnmente en casos en los que no se puede realizar la CPRE, o en pacientes con HY-R o con difícil acceso.<sup>90</sup>

En casos seleccionados, especialmente en fugas tempranas (2 primeras semanas pos-TH), defectos grandes o si se sospecha necrosis de las vías biliares, la revisión quirúrgica inicial está indicada, aunque anecdótica dados los avances endoscópicos y radiológicos de los últimos años. Si la reparación local no es factible se realiza una HY-R, especialmente en el caso de infección periductal y/o necrosis del conducto biliar. En general, las fugas biliares requieren una reintervención hasta en un 30% de los casos.<sup>117</sup> Considerando todas las opciones terapéuticas, se alcanzan unas tasas de éxito del 85-100%, sin un impacto significativo en la supervivencia del injerto.<sup>133</sup>

#### **1.8.5.1.4. Bilioma**

La fuga biliar intrahepática o intraabdominal puede provocar la formación de un bilioma. En función del tamaño y, concretamente, cuando son pequeños y presentan una comunicación con el árbol biliar, pueden resolverse espontáneamente. En general, suele ser necesaria la terapia antibiótica y el drenaje percutáneo e, incluso, la colocación de una prótesis en la vía biliar extrahepática.<sup>124</sup> La reintervención quirúrgica es considerada la última opción terapéutica.

#### **1.8.5.1.5. Litiasis biliar**

La obstrucción de la vía biliar por cálculos y barro biliar puede ocurrir virtualmente en cualquier momento después del TH, si bien es verdad que el barro y los moldes biliares de colesterol suelen desarrollarse durante el primer año pos-TH, mientras que la obstrucción por cálculos suele ocurrir más tarde.

El barro biliar se define como una colección espesa de mucosa, bicarbonato de calcio y cristales de colesterol que, si no se trata, puede formar cálculos biliares. En teoría, cualquier factor que aumente la viscosidad de la bilis o reduzca su flujo puede predisponer a la formación de barro y litiasis. Algunos de los factores que pueden contribuir al daño de la mucosa biliar y a la creación de moldes son la obstrucción, la isquemia, el rechazo o la infección, con una incidencia variable entre el 3-18%.<sup>165</sup> De los pacientes que desarrollan barro biliar y cálculos, gran parte de ellos presentan una estenosis subyacente. Se ha demostrado que la bilis en pacientes con TH está sobresaturada con colesterol, lo cual se ve agravado por el uso del drenaje del tubo en T.<sup>90</sup> Además, tratamientos como la ciclosporina pueden desempeñar un papel en la litogenicidad de la bilis al inhibir la secreción de bilis y promover el estasis biliar.

El cuadro de litiasis o barro biliar se manifiesta habitualmente por dolor abdominal asociado a alteración de las pruebas hepáticas y, ocasionalmente, con colangitis grave (triada de Charcot). El diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante colangiografía (CRM, CPRE, CTPH).

En caso de que únicamente exista barro biliar, el tratamiento inicial sería con ácido ursodesoxicólico. La terapia endoscópica con esfinterotomía, litotricia y extracción de cálculos tiene éxito en el tratamiento de la mayoría de las complicaciones graves, especialmente los cálculos biliares.<sup>160</sup>



#### **1.8.5.1.6. Síndrome de disfunción del esfínter de Oddi**

Es conocido que el conducto hepático común del donante y del receptor aumentan de calibre después del TH. En aquellos casos en los que esta dilatación significativa se asocia a alteraciones analíticas, inexistencia de obstrucción en la colangiografía, dolor abdominal o a un episodio de pancreatitis aguda en período postoperatorio<sup>118</sup> debemos sospechar un síndrome de disfunción del esfínter de Oddi (SDO).

El SDO tiene una incidencia del 7% y su patogénesis se atribuye a la denervación del esfínter durante el proceso quirúrgico y a la inflamación y cicatrización en forma de estenosis del esfínter de Oddi. Ésto provoca un aumento de la presión basal del esfínter, derivando en un aumento retrógrado de las presiones en el colédoco.<sup>121</sup> Se han propuesto dos tipos de SOD en base a la causa desencadenante, bien sea estenosis o discinesia.<sup>120,</sup>  
<sup>166</sup> La estenosis del esfínter viene condicionada por todos aquellos procesos que impliquen inflamación crónica y fibrosis, mientras que la discinesia se produce como resultado de una alteración funcional del esfínter. El tratamiento de elección más aceptado, eficaz y sencillo, es la esfinterotomía endoscópica con o sin prótesis.

#### **1.8.5.1.7. Hemobilia**

Representa una de las complicaciones más raras tras el TH. Generalmente se asocia con el antecedente de una biopsia hepática percutánea o una CTPH. La tríada comúnmente descrita (dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia y sangrado gastrointestinal), se observa solo en una minoría de pacientes. El tratamiento se fundamenta en el cese del sangrado, que en general se autolimita con terapia de soporte hemodinámico y corrección de los parámetros de la coagulación, si es necesario. Dependiendo de la gravedad del sangrado o en caso del no cese espontáneo del mismo, la embolización selectiva mediante radiología intervencionista puede ser necesaria. A

consecuencia del sangrado, se pueden producir coágulos que obstruyan la vía biliar que van a precisar una CPRE para su extracción.<sup>167</sup>

#### **1.8.5.1.8. Ductopenia**

La ductopenia, también conocida como escasez de vías biliares, es un término descriptivo utilizado para la pérdida de vías biliares intrahepáticas de pequeño calibre por cualquier causa. En pacientes con TH, las causas más comunes son el rechazo agudo y crónico y la isquemia. El diagnóstico se establece mediante biopsia hepática en el entorno clínico apropiado. El tratamiento se basa fundamentalmente en resolver la causa subyacente.

#### **1.8.5.1.9. Mucocele**

Se define como una colección de moco en el remanente cístico que, aunque infrecuente, presenta una incidencia del 2%, pudiendo provocar una compresión externa de la vía biliar extrahepática y consiguiente dilatación secundaria.<sup>168</sup>

### **1.8.5.2. Factores de riesgo de las complicaciones biliares**

Entre los principales factores de riesgo, además de los referidos anteriormente, se incluyen la edad del donante, los injertos marginales, trasplante parcial de hígado, incluido el de donante vivo, el TH con DMC y el tiempo de isquemia prolongado. Hay que evitar especialmente la suma de varios de estos factores de riesgo.

Como factores de riesgo del donante para la supervivencia del injerto del DMC se han identificado el TIC >30 min y el TIF >10 h, la edad, el accidente cerebro-vascular como causa de muerte<sup>169</sup> y el aumento de la edad del DMC respecto a los DME.<sup>171</sup> Como criterios favorables para el TH con DMC se han detectado la edad del donante ≤45 años, el TIC del donante ≤15 min y el TIF ≤10 h.<sup>170</sup>

No está claro cuál debería ser el límite superior de edad para los injertos de DMC para evitar CB y optimizar la supervivencia del injerto, aunque se ha sugerido que la edad límite debe estar entre 40 y 50 años.<sup>114</sup> Por el contrario, en publicaciones previas no hallaron diferencias significativas en términos de supervivencia del injerto entre donantes >55 años y <55 años, siempre que el TIC era corto.<sup>171</sup> En otra serie se ha establecido un límite máximo de edad de 60 años, si bien no encuentran diferencias significativas entre injertos procedentes de DMC y DME.<sup>172</sup>

Dada la importancia que se atribuye al TIF,<sup>171</sup> existen publicaciones posteriores que no han podido demostrar que el TIF sea un factor de riesgo para el desarrollo de CB.<sup>173</sup> Además, en alguna serie en la que se redujo el TIF no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a los resultados, por lo que sugieren la existencia de múltiples factores que deben contribuir a ello; de ahí la necesidad de disponer de un mayor tamaño muestral para lograr la potencia estadística necesaria, sugiriendo que los injertos de DMC presentan mayor susceptibilidad a la LIR en donantes con TIC y TIF prolongados.<sup>114</sup> Según varios estudios, el TIC del donante no influye en el desarrollo de complicaciones biliares generales o CI.<sup>114,174</sup>

### **1.8.5.3. Diagnóstico de las complicaciones biliares**

El momento de presentación de las CB es variable, pudiendo aparecer tanto en el postoperatorio inmediato, como pasados meses del trasplante. Asimismo, la clínica comprende desde un paciente asintomático, a una sepsis biliar secundaria o a una colangitis ascendente.

La primera aproximación diagnóstica incluirá siempre una analítica y un ecodoppler abdominal para la evaluación de la anatomía vascular y del árbol biliar. El valor predictivo positivo de la ecografía abdominal es muy alto, hasta un 92%, especialmente en presencia de conductos biliares dilatados.<sup>127</sup> En ausencia de dilatación de la vía biliar (en

>60% de los pacientes con EBA), la sensibilidad en la detección de la obstrucción biliar oscila entre 38% y 68%.<sup>79</sup> Tras una ecografía no concluyente, se realizará una CRM, con una sensibilidad del 93-100% en la detección de estenosis biliares, obteniendo además un mapa biliar que orientará al endoscopista.<sup>90</sup>

La CPRE puede ser una opción diagnóstica en función de la disponibilidad, aunque es un procedimiento invasivo, como la CTPH. La CPRE presenta además una alta tasa de fracasos en pacientes con derivación tipo HY-R. La CTPH generalmente se reserva para casos en los que no se puede realizar la CPRE.

#### **1.8.5.4. Resultados en TH con injertos de DMCc (tipo III)**

En Europa, la DMCc representa una fuente importante de injertos hepáticos, con un número creciente que representa el 35% del total de TH en Holanda y el 22% en el Reino Unido.<sup>65</sup> A pesar de dicho aumento, sigue habiendo reticencia entre muchos centros a utilizar estos injertos de DMC por la disminución de las tasas de supervivencia a 1 y 3 años de pacientes e injertos de DMC respecto a los injertos del DME,<sup>175</sup> por la incidencia de complicaciones biliares hasta el 30% y FPI del 2-3%,<sup>176</sup> a pesar de que existen estudios más recientes en los que estas diferencias no son estadísticamente significativas.<sup>172,177-180</sup> Las diferencias en la supervivencia del injerto entre los pacientes con TH de DMC y DME son mayores dentro del primer año de trasplante y esa brecha se reduce con el tiempo. A pesar de su inferioridad respecto a los injertos del DME, la supervivencia a largo plazo del injerto del DMC parecen ser aceptables y comparables.

Otra preocupación importante con el uso de injertos hepáticos de DMCc es el desarrollo de CB. La incidencia de CB pos-TH en DMCc oscila entre un 25–60%,<sup>89, 106, 177,181</sup> en comparación con el 10-30% pos-TH con injertos procedentes de DME.<sup>134, 173</sup> Las diferencias se deben principalmente a la mayor prevalencia de CI en el DMC. Sin embargo, aunque se ha descrito una mayor incidencia de CB, principalmente estenosis

biliares de tipo isquémico intrahepático, después de DMCc,<sup>178</sup> esto no ha sido demostrado en otras publicaciones, que no encontraron diferencias en cuanto a las tasas de complicaciones vasculares o biliares entre los receptores de DME y DMCc.<sup>181</sup>

En la donación con injertos procedentes de DMC existe un período adicional de TIC sin preservación de órganos donde se incrementa la formación de trombos en vasos pequeños, que incluye el plexo peribiliar, duplicándose la incidencia de complicaciones,<sup>182</sup> que condiciona una CI en >20% de los receptores.<sup>183</sup> El cuadro clínico es similar a la EBNA de otra etiología, pero se manifiesta regularmente dentro de los 3 meses posteriores al TH.<sup>182</sup> Su curso clínico es a menudo más grave y se requiere un nuevo TH en un porcentaje significativo.<sup>183</sup> En un estudio sobre 2.351 TH de DMCc se observó una disminución significativa de la supervivencia del paciente y del injerto con una tasa de supervivencia del injerto a 5 años del 56%,<sup>184</sup> identificando el TIF >8 h, la edad del donante >50 años y el TIC  $\geq$  20 min del donante como los factores de riesgo más relevantes en la pérdida del injerto, sin analizar la tasa complicaciones biliares. En una publicación en la que existe una cuidadosa selección de donantes, la incidencia de CI fue solo del 12,6%, de los cuales el 70% fallecieron o fueron sometidos a un retrasplante. Estos autores identificaron el tiempo transcurrido desde la asistolia hasta el clampaje como un factor de riesgo para el desarrollo de CI.<sup>185</sup> De este modo, los autores han calculado que cada minuto de TIC adicional aumenta las posibilidades para el desarrollo de CI o necrosis hepática en un 16%.<sup>183</sup> Otros factores de riesgo ya conocidos en la donación de DME, también presentes en la DMC, son la edad, el peso del donante y el TIC.<sup>186</sup> Los factores del receptor relacionados con mejor pronóstico son: evitar el uso de DMCc en pacientes que requieren un retrasplante, con necesidad de soporte vital o con insuficiencia renal (creatinina >2 mg/dL).<sup>169</sup>

Dado el alto riesgo de CB se recomienda la vigilancia rutinaria de estos pacientes, en el período inicial pos-TH, mediante la inserción de un drenaje biliar a través de la ruta

transcística<sup>183</sup> o la colocación de un tubo en T para facilitar la intervención terapéutica temprana.<sup>88</sup> Asimismo, se recomienda un TIC < 30-45 min, un TIF < 8-10 h y especialmente mantener el límite inferior de ambos cuando se utilizan donantes mayores y/o con esteatosis. Otra propuesta es la administración de agentes trombolíticos, como el activador de plasminógeno tisular en la arteria hepática del donante antes del TH con DMC, que reporta una menor incidencia de CI (9%) y de CB (27%). Sin embargo, con esta terapia se presentó un mayor sangrado en dos tercios de los receptores, sobre todo al asociar una mala calidad del injerto con un síndrome adherencial grave.<sup>187</sup> Según una serie multicéntrica española, la utilización de la PRN en DMCc parece reducir las CB pos-TH, lesiones biliares de isquemia y permite incluso el uso de injertos hepáticos de DMCc de edad avanzada.<sup>69</sup>

Hoy en día, debido a la mayor experiencia de muchos equipos, los resultados en términos de supervivencia son comparables con la DME, siempre y cuando se realice una estricta selección tanto de donantes como de receptores y así se minimicen los factores de riesgo asociados a la aparición de complicaciones pos-TH, tales como: el tiempo de isquemia fría (TIF) >8 horas o el TIC funcional del donante superior a 20-30 minutos.<sup>176</sup> Sin embargo, a pesar de que se haya reducido la incidencia de CI hasta el 10% en algunas series, esta complicación continúa siendo el principal obstáculo para el desarrollo del TH con DMC.<sup>188</sup>

En conclusión, el TH con DMCc es una buena alternativa para aumentar el número de donantes, siempre que exista una cuidadosa selección de éstos, evitando la acumulación de factores de riesgo, realizando un manejo óptimo de los donantes, una buena técnica de TH y vigilancia de la aparición de complicaciones biliares.

#### **1.8.5.5. Resultados en TH con injertos de DMCnc (tipo II)**

En 2006, se realizó una reunión internacional donde se recomendó a la comunidad de trasplantes realizar esfuerzos activos para aumentar la donación de los DMC tipo II de Maastricht en particular, estimando que este grupo podría ampliar el grupo de donantes en 22.000 por año. Así, en EE.UU., el porcentaje de DMC aumentó del 1,1% en 1995 al 11,2% en 2010.<sup>189</sup> El TH de DMCnc tipo II es una alternativa viable al TH con DME; sin embargo, a pesar de su potencial estimado, la aplicabilidad clínica al TH es alrededor del 9%.<sup>73</sup> En líneas generales, los resultados del TH procedente del DMCnc reflejan mayor número de complicaciones que las obtenidas con DME; sin embargo, estos resultados han mejorado con el tiempo, obteniéndose una supervivencia del paciente similar aunque sigue siendo inferior la del injerto. Estos resultados se atribuyen, en parte, a la adherencia meticulosa a protocolos estrictos y técnicas quirúrgicas sólidas, así como a la mitigación de los factores de riesgo del donante y del receptor, como la edad avanzada del donante, el TIC y el TIF. La experiencia acumulada a lo largo de los años (curva de aprendizaje) también ha contribuido de forma importante a la mejora de resultados.<sup>107</sup>

##### **1.8.5.5.1. Resultados en TH con injertos de DMCnc (IIa)**

Específicamente, las tasas de CB en TH con injertos de DMCnc (barro, moldes y cálculos biliares y la formación de abscesos y bilomas) son significativamente mayores en comparación con el uso de injertos procedentes de DME, con una incidencia de hasta un 40%.<sup>107,114,136</sup>

Existen a 5 centros en el mundo (J. Canalejo de La Coruña, H. Clinic de Barcelona, H. Doce de Octubre de Madrid, el grupo multicéntrico francés y el equipo de Milán) que han publicado sus experiencias con la DMCnc tipo IIa en el TH.<sup>107, 136,190-192</sup>

Las publicaciones sobre la DMC tipo IIa de la clasificación de Maastricht son escasas. El grupo de La Coruña fue pionero en publicar sus resultados en la DMCnc tipo IIa<sup>193</sup> en 20 receptores que compararon con 40 pacientes receptores de DME, con un seguimiento de 24 meses. Estos autores describen una tasa de supervivencia en el receptor similar en ambos grupos (80% en DMCnc vs 83% en DME) así como una tasa de supervivencia del injerto del 55% en DMCnc frente a 80% en DME, con un seguimiento mínimo de 2 años. Por otro lado, la tasa de FPI fue significativamente mayor en los receptores de DMCnc (25%) que en DME (3%). En los DMCnc, en 14 de ellos se realizó bypass cardiopulmonar y en 6 maniobras de compresión cardíaca y abdominal para el mantenimiento de los órganos tras resucitación infructuosa. La tasa de duración del bypass cardiopulmonar fue significativamente mayor entre aquellos injertos que fallaron, sin ningún caso de FPI cuando la duración del mismo era inferior a 150 min. Por ello se dedujo que el TIC era un factor importante a tener en cuenta en este tipo de donación, al no poder superar los 130 minutos de duración para que los resultados fueran similares a la DME. Se observó una mayor supervivencia del injerto con la compresión cardio-torácica respecto al bypass (83% vs 43%), aunque sin significación estadística. En cuanto a las complicaciones, publican una prevalencia de complicaciones biliares del 30% en los receptores de DMCnc frente al 8% en los receptores de DME. Además refieren 5 casos de FPI (1 éxitus y 4 casos de retrasplante), 1 retrasplante por complicación biliar y 3 fallecimientos por otras causas. Más tarde, el mismo grupo publica los resultados de 9 TH de DMCnc tipo 2 con la compresión cardio-torácica, con 1 único caso de retrasplante por FPI (11%).<sup>71</sup> Nuevamente, reportan una serie de 27 TH con una supervivencia del paciente a los 5 años del 62%, y un 49% del injerto con una tasa de FPI del 18% y un 41,7% de complicaciones biliares, representando el 25% de ellas estenosis biliares no anastomóticas (EBNA) de tipo isquémico.<sup>136</sup>



Posteriormente, el grupo del Hospital Clinic de Barcelona publica una serie de 10 casos de TH procedente de DMCnc tipo IIa mantenidos con NECMO con una supervivencia del injerto al año del 50% y una supervivencia del receptor del 70%.<sup>73</sup> similar a la supervivencia alcanzada por el grupo de La Coruña.<sup>194</sup> Publicaciones posteriores del mismo grupo, tras completar 34 TH, mejoran la supervivencia al año del paciente y del injerto, 82% y 70%, respectivamente,<sup>190</sup> mejorando también la tasa de supervivencia del injerto hasta el 74% al año, en una serie de 43 casos<sup>67</sup>. Una última publicación de este centro refiere una serie de 40 pacientes con TH de DMCnc que compara con una cohorte de DME, concluyendo que en el grupo de DMCnc se obtiene una mayor tasa de DPI, reintervenciones, fallo renal pos-TH, estancia en UCI y estancia hospitalaria, no objetivando una mayor tasa de FPI.<sup>195</sup>

En la primera serie del H. Doce de Octubre de 20 TH de DMCnc tipo IIa, con un tiempo corto de seguimiento, publican una supervivencia a un año del injerto y del paciente del 80% y 85,5% respectivamente, concluyendo que aplicando el NECMO, los injertos procedentes de DMCnc son una fuente potencial de órganos para el TH, con resultados alentadores.<sup>196</sup>

En 2015 se publica una experiencia multicéntrica francesa, realizando un análisis comparativo entre 13 TH de DMCnc con 41 de DME. La supervivencia del paciente al año fue similar en ambos grupos (85% en DMCnc vs 93% en DME), pero la supervivencia del injerto fue significativamente menor con injertos de DMCnc frente a DME (69% vs 93%;  $P=0,03$ ). La tasa de FPI fue del 23% y la de retrasplante también del 23%, mientras que la tasa de CI fue del 11% en DMCnc vs 2 % en el grupo control. A pesar de que los resultados fueron peores con la DMCnc que con la DME, respecto a FPI, CI y retrasplante, estos autores respaldan el papel beneficioso de los donantes de DMCnc tipo II para tratar a los pacientes con CHC por 2 razones: la disminución del tiempo en lista de espera y posibilidad de trasplantarse con un MELD bajo.<sup>191</sup>

La serie italiana de De Carlis et al.<sup>192</sup> comprende 14 TH realizados con DMCnc. Al compararlos con receptores de injertos de DME o con ECMO no encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la supervivencia del paciente o del injerto a 1 año. En 3 receptores de injertos de DMCnc se realizó trasplante por FPI (2 casos) o por estenosis del flujo de salida por las venas suprahepáticas, falleciendo 1 paciente por infarto de miocardio. La tasa de CB fue del 20% en el grupo DMCnc, 13% en DME y 6% en grupo de de DME con ECMO.

La última serie publicada por nuestro equipo, la más extensa y con mayor seguimiento, es de 75 pacientes con TH de DMCnc tipo IIa, con una tasa de supervivencia del paciente, a 1, 3 y 5 años, similar al grupo control de DME (82,7%, 73% y 71,5% en DMCnc frente a 89%, 83,7% y 78,8% en DME;  $P= 0,180$ ), aunque con una menor supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años, 73,3%, 65,1%, y 63,6%, respectivamente en DMC frente a 87,1%, 81,9% y 76,5% en DME ( $P= 0,013$ ). La tasa de complicaciones es significativamente mayor en los receptores de DMCnc: complicaciones biliares (30,6% en DMCnc vs 10,6% en DME;  $P= 0,001$ ), FPI (8% en DMCnc vs 0,8% en DME;  $P= 0,031$ ) y trasplante (12% en DMCnc vs 4,5%;  $P= 0,028$ ) en el grupo de DMCnc tipo IIa.<sup>107</sup>

La experiencia publicada con DMCnc tipo IIa es limitada y con seguimientos cortos para valorar el impacto de las complicaciones (Tabla 2). Los receptores de DMCnc en general están sujetos a una mayor tasa de complicaciones biliares, disfunción primaria y retraso en la función del injerto pero, a pesar de ello, la mayoría de las series describen una supervivencia de injerto y receptor adecuada, manteniéndose como una vía adicional para aumentar el número de donantes. Quizás, en un futuro muy próximo, el mantenimiento *ex situ* de los injertos hepáticos de DMCnc en máquinas de preservación pueda hacer que se equiparen las tasas de complicaciones entre DMCnc y DME.

**Tabla 3.** Experiencia actual en TH con injertos de DMCnc tipo IIa

<b>AUTORES</b>	<b>Suárez (2008) A Coruña</b>	<b>Fondevila (2012) Barcelona</b>	<b>Savie ( 2015) Francia</b>	<b>De Carlis (2018) Milán</b>	<b>Jiménez- Romero (2019) Madrid</b>
Nº Casos	27	34	13	14 (20)	75
Supervivencia Paciente (1año)	62% (5 años)	82 %	85 %	95 %	82,7 %
Supervivencia Injerto (1 año)	49% (5 años)	70 %	69% (p<0,05)	85 %	73,3 %
FPI	18%	9 %	23 %	10 %	8 %
THA	3,6%		8%		4 %
CI	25%	8 %	11 %	19 %	
CB	41,7%	12 %	20 %	20 %	30,6 %
EBNA	25%		15,4 %		16 %
EBA	12,5%	2,9 %	7,7 %		6,7%
Re-TH	18%	9 %	23 %	15 %	12 %
Mortalidad			23 %	5 %	5,3 %

#### **1.8.5.5.2. Resultados en TH con injertos de DMCnc (tipo IIb)**

La primera publicación que recoge la experiencia en DMCnc, la realiza el grupo de Pittsburgh, en 1995, con injertos procedentes de DMCnc tipo lib. Según la clasificación modificada de Maastricht,<sup>42</sup> estos donantes son los que presentan una parada en el ámbito intrahospitalario iniciándose las maniobras de RCP de manera inmediata al ser presenciada la misma por personal sanitario. Publican su experiencia en trasplante renal y en 6 TH, en los que 5 de ellos requirieron retrasplante, con una supervivencia del injerto y del receptor al año de 17% y 67%, respectivamente. Así, concluyen que los DMCnc tipo IIb representan una fuente viable para el trasplante renal, pero deben evaluarse cuidadosamente en cuanto a su idoneidad para su uso en el TH.<sup>38</sup> No fue hasta la publicación de una serie de 16 DMCnc tipo IIb, de la Universidad de California (Los Ángeles), cuando refirieron resultados más alentadores, con un solo caso de FPI y una supervivencia del paciente y del injerto al año del 88% y 75%, respectivamente.<sup>47</sup>

#### **1.8.5.6. Prevención de las lesiones isquémicas en TH con injertos de DMC**

Una de las estrategias con las que se ha logrado disminuir la incidencia de CI en el TH de DMCnc hasta el 7-8%, es el uso de PRN postmortem y la aplicación de unos criterios estrictos de selección del donante y receptor,<sup>191,197</sup> Esto es fundamental para alcanzar unos resultados comparables a los obtenidos con el TH de DME, ya que el 65% de los pacientes con CI requerirán un retrasplante o fallecerán.

#### ***Criterios de selección a tener en cuenta con los DMCc para mejorar resultados:***

- TIF < 8- 10 horas<sup>198</sup>
- TIC < 20-30 minutos<sup>198</sup>

- Edad del donante, donde algunos autores encontraron mayor tasa de CI con donantes >60 años,<sup>177</sup> datos que no han sido confirmados por otros estudios.<sup>198</sup>
- IMC del donante < 25 kg/m<sup>2</sup>. Un IMC superior tuvo un impacto negativo en la supervivencia del injerto y del paciente a cualquier edad del donante.<sup>44,198</sup>
- La solución de preservación de baja viscosidad como la HTK ha demostrado una mejor preservación del árbol biliar,<sup>199</sup> sin embargo otros estudios no han confirmado tales hallazgos.<sup>200,201</sup>
- Oxigenación postmortem con máquina de preservación para el mantenimiento *ex situ* del injerto que, a través de la perfusión continua de sustratos metabólicos, elimina los metabolitos tóxicos y ayuda a restaurar la calidad del injerto antes del trasplante. A diferencia de la preservación en frío estándar que ralentiza la degradación de los órganos durante la preservación *ex situ*, las máquinas de preservación limitan significativamente la necrosis glandular arteriolar y peribiliar en comparación con la preservación en frío.<sup>198</sup>
- Las máquinas de preservación normotérmica oxigenada se basan en el principio de que la producción de energía puede mantenerse con un suministro modesto de oxígeno y otros metabolitos y un flujo razonablemente bajo a bajas temperaturas. Su uso tras el almacenamiento en frío parece que disminuye las CI.<sup>202, 203</sup> Se han estudiado en modelos animales las máquinas de preservación hipotérmicas, pero hacen falta más estudios que corroboren los resultados experimentales obtenidos.
- La administración de fibrinolíticos en el injerto como el rTPA, parecen disminuir las CI; sin embargo, a costa de un 64% de sangrado excesivo postreperfusión, con el potencial riesgo de TH en DMC, donde la coagulopatía pos-reperfusión es común. Por todo ello, el uso de fibrinolíticos, incluso con un lavado posterior, es una práctica que debe

considerarse con extrema precaución, pues no ha demostrado una disminución significativa de la CI.<sup>204</sup>

Recientemente se ha publicado un nuevo modelo de predicción para la pérdida de injerto en el TH tras DMC, en base al registro nacional del Reino Unido, que incluye los siguientes siete factores de riesgo clínicamente relevantes: edad del donante, IMC, TIC funcional del donante, TIF, edad del receptor, puntuación y retrasplante. Se estratificó el riesgo en términos de supervivencia del injerto en comparación con otros modelos disponibles, definiendo: bajo riesgo (0–5 puntos), alto riesgo (6–10 puntos) y fútil (> 10 puntos). Se ha demostrado una excelente supervivencia del injerto en combinaciones de bajo riesgo (5 puntos) y una supervivencia del 37% al año y del 20% a los 5 años, en combinaciones > 10 puntos.<sup>205</sup>

Según la experiencia nacional canadiense, tras la implantación de un protocolo para el uso de injertos de DMCC, concluyen que la disminución de los tiempos de extracción e implantación mitigarían las lesiones isquémicas y evitarían el desarrollo de complicaciones como la CI. La ya demostrada edad del donante, el TIC del donante >30 minutos y el TIF >10 horas son altamente predictivos de malos resultados del injerto procedente de DMC en comparación con el TH con injerto de DME. Estos autores objetivan la reducción significativa de las CI en base al desarrollo de la curva de aprendizaje, un tiempo significativamente más corto para la canulación, una disminución del TIC y una tendencia hacia una disminución de la TIF.<sup>206</sup>

#### **1.8.6. INFECCIONES POS-TH**

La mayoría de las complicaciones infecciosas pos-TH se presentan durante los 2 primeros meses y están relacionadas con la gravedad de la hepatopatía, comorbilidad

asociada, complicaciones quirúrgicas y necesidad de utilizar una inmunosupresión agresiva para evitar el rechazo, refiriéndose una incidencia entre el 35-68%.<sup>207-209</sup>

Las infecciones abdominales, entre las que se incluyen las de la pared abdominal, abscesos intraabdominales, peritonitis y complicaciones biliares, son las más frecuentes pos-TH.<sup>210,211</sup> La duración prolongada de la cirugía, las pérdidas hemáticas abundantes y el antecedente de cirugía hepatobiliar pre-TH se asocian a un riesgo elevado de infección abdominal o de la herida quirúrgica.<sup>211</sup> La tasa global de infecciones bacterianas durante los 6 primeros meses del TH oscila entre el 20-30%.<sup>208,209</sup> La infección intraabdominal supone el 29,3% de todas las infecciones bacterianas, siendo los principales microorganismos responsables los siguientes: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.<sup>212</sup> Las infecciones fúngicas se suelen presentar durante los 2 primeros meses pos-TH, con una incidencia entre el 16-42% y una mortalidad hasta en el 50% de los casos que se puede elevar hasta el 78% en infecciones invasivas.<sup>207</sup> La mayoría de las infecciones son por *Candida* y menos frecuentes por *Aspergillus*. La infección por CMV es la más frecuente entre las infecciones víricas y suele originarse en los 3 primeros meses pos-TH.<sup>207, 208</sup>

El injerto hepático es muy vulnerable a la isquemia, de manera que la TAH pos-TH se asocia al desarrollo de estenosis biliares, abscesos hepáticos, bilioma o fístulas biliares. Asimismo, los TH de donante vivo también están asociados a una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas (biliares, vasculares y FPI) que los de órgano completo, refiriéndose en los primeros una incidencia del 18% de complicaciones biliares (fístula en borde de resección o en anastomosis, estenosis anastomótica).<sup>213</sup>

### 1.8.7. RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo es una complicación frecuente que aparece entre el 40-60% de los pacientes. Se caracteriza por su inicio entre las primeras 4-6 semanas, con limitada repercusión clínica, siendo infrecuente que condicionen la supervivencia del paciente o del injerto.<sup>214</sup> Se ha observado una mayor prevalencia en receptores jóvenes y trasplantados por enfermedades autoinmunes o hepatitis fulminante. Se manifiesta con un cuadro inespecífico asociándose fiebre, ictericia y disminución en la producción de bilis y un patrón de colestasis con aumento de fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamil transferasa (GGT), pudiendo asociarse a leucocitosis y eosinofilia. Su diagnóstico es histológico mostrando endotelitis, infiltración portal de predominio linfocitario con presencia de eosinófilos y afectación de los conductillos biliares, además de la presencia de lesiones de tipo isquémico en el área centrolobulillar, que representa un factor de mal pronóstico.

La clasificación de Banff establece el grado de afectación histológica del rechazo en función de la gravedad.<sup>215</sup> En el grado I (leve) se identifica un infiltrado inflamatorio leve limitado a algunos espacios porta; en el grado II (moderado), el infiltrado inflamatorio afecta a todos o la mayoría de los espacios porta; en el grado III (grave), las lesiones del grado II se extienden a los espacios periportales con inflamación perivenular y necrosis central. La gravedad del rechazo no se correlaciona con la intensidad de la alteración analítica.<sup>216</sup> El diagnóstico diferencial debe realizarse con las lesiones isquémicas, las colangitis y las hepatitis virales.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la administración de esteroides intravenosos con una respuesta satisfactoria en el 70-90% de los casos. Los rechazos corticorresistentes se manejan con aumento de la dosis de tacrolimus,<sup>217</sup> o con la asociación de micofenolato mofetilo, reservando el uso de anticuerpos (timoglobulina) para casos excepcionales. Se ha referido una mayor supervivencia en los pacientes que



han presentado algún episodio de rechazo, hecho que podría justificar un efecto beneficioso del rechazo al favorecer el desarrollo de fenómenos de tolerancia.<sup>214</sup>

#### **1.8.8. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS Y RENALES**

Las complicaciones neurológicas aparecen en el 35-50%, fundamentalmente encefalopatía y síndrome confusional agudo, cuyo origen es multifactorial. Las alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas son frecuentes y más de la mitad de los pacientes desarrollan algún grado de insuficiencia renal tras el TH.<sup>218</sup> El fallo renal es de origen multifactorial, condicionado por la existencia de insuficiencia renal previa, los cambios hemodinámicos intraoperatorios, la función inicial del injerto y los fármacos nefrotóxicos (tacrolimus, ciclosporina). El tratamiento se basa fundamentalmente en evitar la nefrotoxicidad, garantizar una adecuada hidratación y limitar el uso de diuréticos. Dentro de las complicaciones cardiovasculares la hipertensión arterial (HTA) es la más frecuente y, al igual que el fallo renal, tiene origen multifactorial, aunque se suele asociar al uso de inmunosupresores (corticoides, tacrolimus y ciclosporina). Las complicaciones pulmonares son las típicamente posquirúrgicas, salvo el derrame pleural que requerirá tratamiento en función de la clínica.

#### **1.8.9. RETRASPLANTE**

Los avances en preservación de órganos, técnicas quirúrgicas, inmunosupresión y nuevos tratamientos antivirales del VHB y VHC han conseguido un descenso de la necesidad de retrasplante. Un retrasplante es técnicamente complejo, requiriendo mucha experiencia quirúrgica para poder identificar las estructuras vasculo-biliares. Los candidatos a retrasplante suelen presentar una puntuación alta de MELD además de las

dificultades del campo quirúrgico, por lo que hay que ser cautos a la hora de indicarlo. Para ello se han diseñado modelos pronósticos con la finalidad de obtener buenos resultados.

Las causas más frecuentes de retrasplante precoz (entre 7-30 días pos-TH) son la TAH y el FPI, mientras que en el tardío la mayoría de las indicaciones son por recidiva de la enfermedad (cirrosis autoinmune, cirrosis biliar primaria, etc.) y TAH. La recidiva de la cirrosis por VHC, actualmente es una causa en descenso por el tratamiento con AAD.

Las tasas de retrasplante con la utilización de injertos hepáticos de DMC es mayor que con injertos procedentes de DME.<sup>219,220</sup> El 81% de los retrasplantes de DMC son secundarios al FPI.<sup>114</sup> Se ha demostrado que los receptores de hígados de DMC presentan mayor riesgo de FPI en función de unos tiempos de isquemia más prolongados en comparación con los receptores de injertos de DME.<sup>219,220</sup>

#### **1.8.10. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA POS-TH**

Los resultados del TH, en los últimos 25 años, han mejorado significativamente. Así, la supervivencia del paciente a 1 año, en USA, ha aumentado desde el 77,2%, en 1990, hasta 89,4%, en 2008, siendo también patente este incremento a 3, 5 y 10 años (60% de supervivencia a 10 años). El aumento de la supervivencia del injerto sigue paralela a la del paciente.<sup>221</sup>

Algunas series no encuentran diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente entre receptores de injertos hepáticos procedentes de DMCc o DME.<sup>172, 222</sup>

En series previas de DMCnc<sup>107, 190, 191, 193,195,</sup> no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente a 1 año entre receptores de

hígados de DMCnc y DME (>80% en ambos grupos). Sin embargo, la supervivencia del injerto fue significativamente menor entre los receptores de hígados de DMCnc.

La supervivencia del paciente y del injerto han mejorado por los avances en las técnicas quirúrgicas, preservación de órganos, selección y manejo de donantes y receptores e inmunosupresión. Una proporción importante de la mortalidad temprana en receptores es debida a factores de riesgo o contraindicaciones relativas. Si bien no existe una definición bien establecida del receptor de alto riesgo de fallo hepático, es fundamental la evaluación cuidadosa y exhaustiva de los candidatos a TH,<sup>223</sup> dado que la probabilidad de acceder al TH se sitúa, a nivel nacional, alrededor del 50%.<sup>224</sup>

El acceso al TH de los pacientes más graves se asocia con una mayor probabilidad de fallecimiento pos-TH. Se dispone de diferentes modelos pronósticos que incluyen variables del receptor, del donante y de la cirugía, que pueden ser de utilidad en la identificación de candidatos de riesgo elevado que eviten la pérdida de injertos con mayor potencial de evolución favorable en otros pacientes.<sup>225</sup>



## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. JUSTIFICACIÓN

La DME representa la mayor fuente de trasplante de órganos, entre los que se incluye el TH. Sin embargo, en base a la creciente necesidad de disponer de un mayor número de injertos hepáticos para así disminuir la mortalidad de los candidatos en lista de espera, desde hace años se han ampliado los criterios de aceptación de injertos hepáticos, utilizando hígados denominados marginales, subóptimos o con criterios expandidos. Entre este tipo de injertos hepáticos se incluyen los de edad avanzada (>70-80 años), con macroesteatosis, donantes con hipernatremia, estancia prolongada en UCI, tiempo de isquemia prolongado, serología positiva para VHB o VHC, injertos hepáticos parciales procedentes de bipartición hepática (*split liver*), donación de vivo e injertos hepáticos de donantes con muerte circulatoria controlada (DMCc) y no controlada (DMCnc).

Nuestro equipo de TH ha utilizado todas las modalidades de donantes marginales referidos, siendo los últimos los procedentes de DMCnc y DMCc. Desde el año 2006 hasta el 2016 hemos realizado 75 TH con injertos hepáticos de DMCnc, lo que supone la mayor experiencia del mundo hasta ahora publicada. Este tipo de TH implica un proceso muy complejo que requiere mucho esfuerzo humano, con amplia participación de muchos equipos (SUMA, coordinadores de trasplante, intensivistas, anestesistas, cirujanos, enfermería, etc.). Además, aunque la supervivencia del paciente es similar a la obtenida con la donación considerada estándar (DME), la supervivencia del injerto es significativamente menor, fundamentalmente por la mayor tasa de complicaciones biliares y fallo primario del injerto, asociados a la DMCnc. Sin embargo, con la experiencia

acumulada (curva de aprendizaje), el equipo de TH del H. Doce de Octubre ha conseguido mejorar los resultados, si analizamos la experiencia en 2 periodos diferentes.

El motivo de este trabajo es analizar una de las complicaciones más frecuentes asociadas al TH con la utilización de injertos hepáticos de DMCnc, verdadero talón de Aquiles, como son las complicaciones biliares, intentando aportar soluciones para disminuir su incidencia y evitar la necesidad de un retrasplante, solución ésta indicada con frecuencia por otros equipos de trasplante.

## **2.2. HIPÓTESIS**

El TH con injertos extraídos de donantes con DMCnc presenta similar supervivencia del paciente en comparación con el TH con injertos de DME. Sin embargo, en base al periodo más prolongado de isquemia que sufren los injertos de DMCnc, la incidencia de complicaciones biliares no anastomóticas (más graves) en los receptores debe ser significativamente mayor que las que presentan los receptores de hígados de DME. Habitualmente, dichas complicaciones biliares se han tratado mediante un retrasplante.

Nuestra hipótesis es que la incidencia de complicaciones biliares, aunque más alta en TH con DMCnc, en comparación con DME, puede reducirse con la experiencia acumulada, pudiendo además tratarse la mayoría de dichas complicaciones sin necesidad de procedimientos tan agresivos como el retrasplante, pudiendo conseguir además una supervivencia del paciente y del injerto algo menores que en DME, aunque sin significación estadística.



## 2.3. OBJETIVOS

Los **objetivos** planteados en este estudio retrospectivo sobre la utilización de injertos de DMCnc en TH son los siguientes:

- 1) Analizar la incidencia y el manejo de las complicaciones biliares postrasplante.
- 2) Análisis comparativo de las variables de los donantes y de los receptores entre el grupo de pacientes que presentan complicaciones biliares (Grupo CB) frente al grupo que no las presentan (Grupo no-CB).
- 3) Análisis comparativo de los resultados entre los grupos de estudio (evolución funcional del injerto hepático, complicaciones pos-TH y supervivencia del paciente y del injerto).
- 4) Evaluación de resultados pos-TH en relación al periodo en que se realizaron los trasplantes (periodo 2006-2011 versus periodo 2012-2016).
- 5) Análisis de los factores de riesgo sobre el desarrollo de las complicaciones biliares.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

#### **3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha diseñado un estudio longitudinal, retrospectivo, comparativo, de casos y controles, compuesto por pacientes con TH realizado con injertos procedentes de DMCnc (tipo Ila de Maastricht) entre los años 2006 y 2016, que presentaron CB (Grupo A) frente a aquellos que no presentaron CB (Grupo B).

#### **3.1.2. LUGAR DE ESTUDIO Y ASPECTOS ÉTICO-LEGALES**

El estudio se ha realizado en la Unidad de Cirugía HBP y trasplante de Órganos Abdominales (Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo) del Hospital Universitario 12 de Octubre, en Madrid, respetando los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki (adoptada por la Asamblea Médica Mundial en Helsinki, 1994). Todos los pacientes han firmado un documento de consentimiento informado específico para aceptar la donación hepática de DMCnc. Toda la información obtenida quedó sujeta al mismo nivel de confidencialidad que la contenida en la historia clínica (Ley 41/2002, Ley 15/1999, RD. 994/99).

### **3.1.3. PERIODO DEL ESTUDIO Y SEGUIMIENTO**

Se han registrado los datos de los pacientes con TH realizado entre enero de 2006 y diciembre de 2016, 75 de los cuales se realizaron con hígados procedentes de DMCnc (Maastricht tipo IIa). Se concluyó el seguimiento de los pacientes trasplantados a finales de diciembre de 2018, con un período de mínimo de seguimiento de 24 meses.

El seguimiento de los pacientes se realiza desde el día del TH hasta que ocurre cualquiera de los tres eventos siguientes: fallecimiento del paciente, pérdida de seguimiento o fecha de cierre del estudio.

Todos los receptores de TH de DMCnc fueron seguidos periódicamente de manera ambulatoria por los cirujanos de la Unidad de Trasplante de Órganos Abdominales, cerrándose el seguimiento en diciembre de 2018.

### **3.1.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Desde abril de 1986 hasta diciembre de 2016, se realizaron un total de 1876 TH en el Hospital "Doce de Octubre", de Madrid, habiéndose seleccionado para el presente estudio los pacientes con TH realizado durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2016. Durante dicho periodo se realizaron un total de 764 TH, de los cuales 75 se efectuaron con DMCnc.

### **3.1.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **3.1.5.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes trasplantados en el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid, entre enero de 2006 y diciembre de 2016 con injertos procedentes de DMCnc tipo IIa.
- Injertos extraídos por el equipo de TH del Hospital Universitario 12 de Octubre
- Pacientes trasplantados mayores de 18 años de edad

#### **3.1.5.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes perdidos en el seguimiento después del TH.
- Pacientes con datos insuficientes tras el alta hospitalaria.
- Pacientes con seguimiento insuficiente.
- Indicación del trasplante por retrasplante o fallo hepático fulminante.
- Pacientes con trombosis de la arteria hepática
- Pacientes que hayan desarrollado un fallo primario del injerto
- TH realizados con injertos extraídos por otros equipos de trasplante

### 3.1.6. MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

Entre enero de 2006 y diciembre de 2016 se realizaron un total de 764 TH en el Hospital 12 de Octubre. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final constó de 66 pacientes.

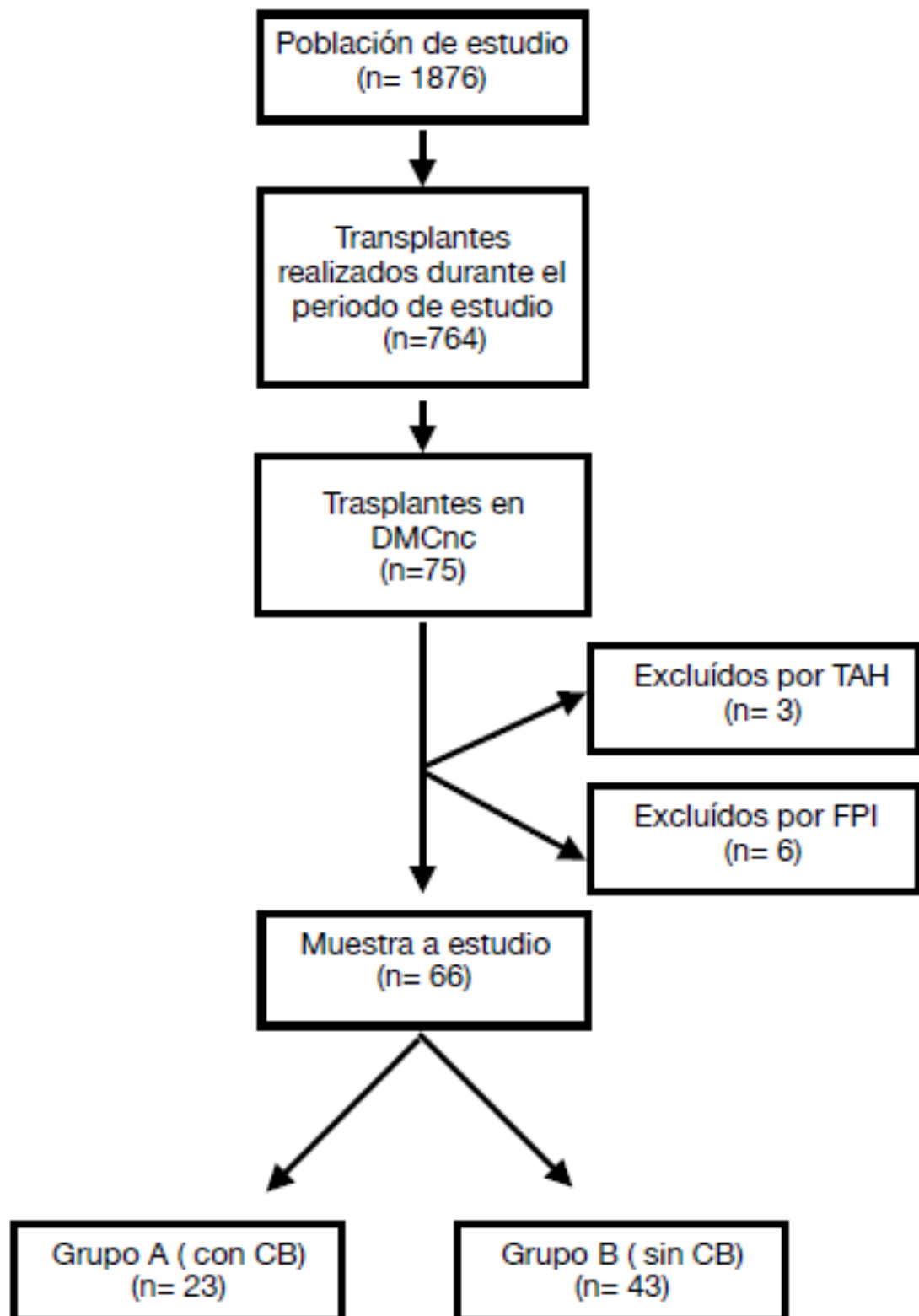
Es bien conocida la asociación de la trombosis de la arteria hepática (TAH) con el desarrollo de CB. Por lo tanto, para investigar la verdadera relación de las CB con el uso de hígados procedentes de DMCnc, excluimos a los pacientes que desarrollaron TAH así como aquellos que presentaron un fallo primario del injerto (FPI) después del TH, por la imposibilidad de conocer la evolución biliar de dicho injerto. Así, en este estudio, excluimos a 3 (4%) pacientes que desarrollaron TAH, y 6 (8%) pacientes que desarrollaron FPI.

El 4 de diciembre de 2016 se realiza el último trasplante procedente de DMCnc de esta serie, cerrándose el seguimiento el 31 de diciembre de 2018, siendo por tanto 2 años el seguimiento mínimo de toda la muestra, a excepción de las pérdidas ocurridas antes de esta fecha. Por lo tanto, la muestra comprende 66 pacientes que se dividieron en dos grupos: pacientes que desarrollaron CB después del TH:

- Grupo A, de casos (n=23) y Grupo B, de controles (n=43)



### 3.1.7. DIAGRAMA DE FLUJO



**Figura 9:** Diagrama de flujo de la población a estudio

## 3.2. PROTOCOLO DE RECEPTORES. HOSPITAL “12 DE OCTUBRE”

### 3.2.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE USO DE DMCnc

Todos los candidatos a trasplante hepático son evaluados en la consulta por parte de miembros del equipo de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, con la colaboración de otros especialistas cuando es necesario. Inicialmente se destinaban estos injertos fundamentalmente a pacientes con diagnóstico de CHC con enfermedad hepática poco avanzada, cuya situación basal les permitiese tolerar las posibles complicaciones asociadas y con reserva funcional suficiente para tolerar un retrasplante.

Con el desarrollo del programa y la mejora de los resultados se abandonó definitivamente esta limitación. Hoy en día ya no se realiza una supraselección de candidatos a TH susceptibles de recibir un injerto de DMCnc en cuanto a indicación del trasplante o situación funcional. Sin embargo, sí se tiene en cuenta la selección de los candidatos que presentan características más favorables como:

- MELD < 25-30
- Trasplante primario (considerando el retrasplante como una contraindicación relativa)
- Ausencia de cirugías supramesocólicas previas que puedan dificultar la hepatectomía (prolongación como consecuencia del tiempo de isquemia fría del injerto) y favorecer la hemorragia intraabdominal.

En cuanto a las **contraindicaciones** de TH con DMC IIA, la edad < 18 años y la ausencia de consentimiento del paciente son las únicas contraindicaciones absolutas específicas hoy en día. La infección VIH, considerada inicialmente como una contraindicación absoluta, ha dejado de serlo con el desarrollo de antirretrovirales de mayor eficacia y el desarrollo de antiretrovirales (AAR) que permiten controlar la

coinfección por VHC. Respecto a las contraindicaciones relativas, se debe hacer una revisión exhaustiva e individualizada del riesgo en cada paciente. La suma de factores de riesgo puede suponer un importante efecto negativo en la evolución del TH (Tabla 4).

Todos los candidatos a TH con injerto procedente de DMCnc son informados sobre esta modalidad de trasplante, firmando un consentimiento informado específico y obligatorio al respecto (consentimiento validado previamente por la Unidad de Calidad).

**Tabla 4. Contraindicaciones de trasplante hepático de DMC IIA del Hospital Universitario 12 de Octubre**

<b>ABSOLUTAS</b>	<b>RELATIVAS</b>
Contraindicaciones genéricas de TH	Cirugía previa abdominal
Trasplante pediátrico	Trombosis de la vena porta
No firma el consentimiento informado	Retrasplante
	Edad ( > 60 años)
	Estado funcional que imposibilite soportar coagulopatía
	MELD no corregido > 30 para CHC
	Distancia elevada del domicilio al hospital
	Infección por VIH

### **3.2.2. PROTOCOLO PREOPERATORIO DE CANDIDATOS A TH**

El protocolo pre-TH del receptor de un injerto hepático de DMCnc no difiere en nada del receptor de un injerto de DME.

- Estudio analítico: hemograma, estudio de coagulación, bioquímica (perfil hepático, proteinograma, colinesterasa, perfil férrico, iones en sangre, amoniemia, aclaramiento de creatinina), ceruloplasmina, alfafetoproteína, alfa-1-antitripsina y orina (sistemático e iones), serologías, grupo sanguíneo y anticuerpos irregulares.
- Radiografía: tórax, abdomen, columna dorsal y lumbar, ortopantomografía
- Ecografía doppler abdominal y del hilio hepático
- Pruebas de función respiratoria: gasometría arterial y espirometría
- Estudio cardiológico: electrocardiograma, ecocardiograma y valoración por Cardiología
- Mantoux
- Colonoscopia en candidatos mayores de 55 años
- Valoración preanestésica

El día de la realización del TH, a la llegada del receptor al hospital, se realiza una analítica completa (hemograma, bioquímica y estudio de coagulación), estudio serológico, hemocultivos y urocultivo.

### **3.3. PROTOCOLO DE DMCnc. HOSPITAL “12 DE OCTUBRE”**

#### **3.3.1. MANEJO DEL DONANTE**

Ante una parada cardíaca extrahospitalaria presenciada, se movilizan los servicios de emergencias con las consiguientes maniobras de resucitación, que generalmente incluyen la infusión de drogas vasoactivas (noradrenalina y adrenalina), en altas dosis. Si dichas maniobras resultan fútiles, se diagnostica la parada cardiorrespiratoria irreversible, y en caso de cumplir los criterios de DMCnc se activa el protocolo, trasladándose al

donante a la UCI de Politrauma del Hospital, manteniendo la cardiocompresión externa mecánica (LUCAS@), ventilación mecánica con vía aérea aislada, accesos venosos y monitorización.

### **3.3.1.1. Criterios de aceptación de injertos hepáticos del DMCnc**

Existe un protocolo para donantes de DMCnc, recientemente publicado por nuestro grupo.<sup>107</sup> Así, los criterios para la aceptación de injertos hepáticos de DMCnc son los siguientes:

- 1) Edad del donante entre 14 y 55 años.
- 2) Nivel máximo de transaminasas inferior a 4 veces el límite superior de los valores normales.
- 3) Ausencia de enfermedad alcohólica, adicción a drogas, antecedentes de cáncer, hepatitis B y/o C, infección por VIH, muerte violenta o traumatismo abdominal.
- 4) Biopsia del injerto (previa a la preservación en frío) con fibrosis o macroesteatosis < 30%.
- 5) Durante el proceso de extracción del órgano del donante: injerto con buena apariencia, consistencia, vascularización y ausencia de signos de isquemia en la vesícula biliar, colédoco o intestino.
- 6) El TIC del donante, también denominado tiempo de isquemia caliente antes de la perfusión regional normotérmica (pre-PRN; anteriormente denominado pre-NECMO), que se define como la suma del período de parada circulatoria y de reanimación

cardiopulmonar (RCP) anterior a la PRN, dentro de los períodos de tiempo establecidos en el protocolo.

#### **3.3.1.2. Criterios de exclusión de los injertos hepáticos de DMCnc**

- 1) Donantes > 55 años.
- 2) Injerto con macroestatosis > 30%
- 3) Donante con nivel máximo de transaminasas superior a 4 veces el límite superior de los valores normales.
- 4) Donante con enfermedad alcohólica, adicción de drogas, antecedentes de cáncer, hepatitis B y/o C, infección por VIH, muerte violenta y traumatismo abdominal.
- 5) Mala apariencia, consistencia, vascularización, o signos de isquemia en la vesícula biliar, colédoco o intestino.
- 6) TIC fuera de los períodos de tiempo establecidos en el protocolo.

#### **3.3.1.3. Perfusión regional normotérmica del donante**

La técnica de elección en nuestro centro para la preservación de órganos abdominales de estos donantes ha sido la recirculación normotérmica o perfusión regional normotérmica (PRN). Una vez los servicios de emergencias comunican la existencia de un potencial donante a la Coordinación de trasplantes, se inicia la activación de los distintos equipos de medicina intensiva, equipo perfusionista, coordinación médica y cirujanos.

Una vez llegado el potencial donante a UCI se recogen los datos de filiación y los relacionados con el evento que provocó la parada comprobando de nuevo que cumpla los criterios de DMCnc. Al mismo tiempo se mantienen las medidas de soporte extrahospitalarias, cesando las mismas durante cinco minutos para confirmar el fallecimiento (RD 1723/2012 Anexo I comprobación de ausencia de respiración espontánea, latido cardíaco y ausencia e trazado electrocardiográfico durante 5 minutos). Es obligatoria la posibilidad de localizar algún familiar en un tiempo inferior a 4 horas. Se solicita al juzgado de guardia la autorización para iniciar el procedimiento de preservación de órganos, y bien por autorización judicial directa o bien por silencio administrativo transcurridos 15 minutos tras la notificación, se inicia la inserción de las cánulas de perfusión. Para la instauración de las maniobras de preservación en el Hospital 12 de Octubre se requiere: 1 cirujano, 1 perfusionista, 2 enfermeros y 1 auxiliar de enfermería.

El proceso de la canulación se inicia con una incisión inguino-femoral derecha amplia. Asimismo, se identifica y disecciona la vena y la arteria femoral para su canulación. Además, se realiza otra incisión en la región inguino-femoral contralateral para la colocación de una cánula arterial tipo Fogarty con el fin de ocluir la arteria aorta supracelíaca. De este modo, se consigue crear un circuito abdominal de perfusión que permite mejorar el flujo sanguíneo de los órganos abdominales, especialmente el hígado y los riñones, evitando también la reinstauración de la circulación cardíaca y cerebral.

No obstante, la imposibilidad de la realización de la PRN debido a una falta de retorno venoso al circuito constituyó la principal contraindicación para la donación en DMCnc. Una vez efectuada la canulación e iniciada la PRN, será el perfusionista el responsable del mantenimiento. Asimismo, a cargo del perfusionista está el cebado de la bomba de recirculación extracorpórea, así como el proceso de heparinización con 50 mg de heparina sódica al 1%.

Las características de la PRN que condicionan la validez del injerto hepático son:

1. Temperatura del circuito: 37 °C.
2. pH: 7,35 - 7,45.
3. PaO<sub>2</sub>: 100 - 150 mmHg.
4. Hematocrito superior al 20%.
5. AST y ALT iniciales: <3 veces el límite superior de la normalidad.
6. AST y ALT finales: <4 veces el límite superior de la normalidad.
7. Flujo de bomba de recirculación: >1,7 l/min con Fogarty en la aorta supracelíaca.
8. Heparinización: 1,5 mg/kg cada 90 minutos.
9. Duración recomendable: inferior a 4 horas.

El tiempo máximo de isquemia caliente aceptado es de 150 minutos.

### **3.3.2. TÉCNICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

#### **3.3.2.1. Técnica de extracción de órganos**

En el presente estudio hemos empleado la técnica de extracción rápida de Starzl, como ya se ha apuntado en la introducción, para minimizar las maniobras de disección. Se realiza una incisión en cruz mediante una laparotomía media xifopubiana, ampliada con una transversa bilateral supraumbilical. Se realiza una revisión de la cavidad abdominal, descartando los elementos que consideran contraindicada la donación (neoplasias, isquemia). Al tratarse de una técnica rápida y estar ya canuladas tanto la arteria como la vena femoral, se inicia el proceso con la valoración del hilio hepático, disecando la vía biliar. Es imprescindible que la vesícula biliar y el colédoco tengan un aspecto no isquémico antes y después de la perfusión fría. Asimismo, se secciona la vía biliar en proximidad al duodeno y se lava la misma de forma anterógrada aproximadamente con 200 mL de suero salino fisiológico. A continuación se realiza la



ligadura de la arteria gastroduodenal en el borde suprapancreático, lo más alejada posible de su origen en la arteria hepática común, por ser el parche más empleado en nuestro centro para la anastomosis arterial en el receptor. Después se realiza la sección de los vasos esplénicos y los vasos gástricos izquierdos. Posteriormente, se secciona el páncreas exponiendo de esta forma la confluencia espleno-porto-mesentérica. Asimismo, para realizar perfusión dual, se disecciona y cánula la vena porta o la vena mesentérica inferior. La perfusión arterial se realiza por la cánula femoral previamente colocada. No es necesario realizar el clampaje de la aorta supracelíaca, al tener un balón colocado previamente. No obstante, la adecuada colocación del balón se ha comprobado previamente a la extracción con una radiografía de tórax portátil. El drenaje venoso se obtiene por la vía femoral ya canulada, pero se suele complementar con la sección de la vena cava por encima de la salida de las venas renales.

El último paso consiste en la movilización del hígado, seccionando los ligamentos triangulares, el diafragma, la cava a nivel suprarrenal y suprahepática y la aorta a nivel supracelíaca y por debajo de la arteria mesentérica superior, respetando el origen de las arterias renales.

El aspecto macroscópico intraoperatorio es esencial para dar la validez del órgano, requiriendo por tanto una experiencia previa del cirujano en la valoración de este tipo de donantes. Los factores que influyen en la validez del órgano son: la coloración, la ausencia de marcada esteatosis, signos de congestión o áreas parcheadas mal perfundidas, al igual que el aspecto de la vía biliar y del resto de vísceras abdominales. Se realiza siempre una biopsia hepática por congelación para valorar el grado de esteatosis o para descartar cualquier otra alteración estructural.

Para la perfusión fría se utilizó la solución de Celsior, de baja viscosidad, añadiéndose a cada litro de volumen, 20.000 unidades de heparina sódica (volumen

aproximado 2 litros). Para la perfusión portal se utilizó la misma cantidad de solución de preservación con igual concentración de heparina.

### **3.3.2.2. Técnica del implante hepático**

En nuestro centro se realiza, desde 1992, la técnica de piggy-back (hepatectomía con preservación de vena cava) sin necesidad de circulación extracorpórea dado que se mantiene la circulación portal del hígado en el receptor hasta inmediatamente antes del clampaje de las venas suprahepáticas. Por tanto todos los TH de esta serie se han realizado mediante preservación de vena cava. Las anastomosis a realizar son las siguientes:

- Anastomosis cavo-cava: 2 suturas continuas con polipropileno 4/0.
- Anastomosis porto-portal: 2 suturas continuas con polipropileno monofilamento no reabsorbible 6/0.
- Anastomosis arterial: puntos entrecortados o sutura continua (en función del calibre) con hilo de polipropileno, 6-7/0.
- Reconstrucción de la vía biliar:
  - a) Se realiza habitualmente anastomosis colédoco-coledociana término-terminal con puntos entrecortados de hilo monofilamento reabsorbible 5-6/0, habitualmente sin colocación de tubo de Kehr. En casos de vía biliar de pequeño calibre puede hacerse con tubo en T de Kehr.
  - b) La alternativa a la anterior técnica es la hepático-yeyunostomía en Y de Roux, cuando existe disparidad de calibre entre la vía biliar del donante y la del

receptor, en casos de atresia de vía biliar (trasplante pediátrico) o en casos de colangitis esclerosante como indicación de TH.

### 3.4. REGISTRO DE VARIABLES DEL DONANTE

#### 3.4.1. VARIABLES DURANTE LA PERFUSIÓN REGIONAL NORMOTÉRMICA

Estas variables corresponden a los parámetros medidos durante el intervalo de tiempo que dura la PRN del órgano donante, que se medirán como datos iniciales, finales, medios y valle:

- 1) **Flujo.** Volumen de sangre (ml/min) que se intercambia con el donante durante la PRN.
- 2) **pH.** Mide el pH que presenta el flujo sanguíneo del donante.
- 3) **Hematocrito.** Define el hematocrito sanguíneo del donante en la muestra obtenida
- 4) **Sodio y potasio.** Define el nivel de sodio y potasio (mEq/L) en sangre del donante en el momento de la extracción de la muestra, y se expresa el nivel pico, no valle.
- 5) Aporte de **volumen total extra de suero, sangre y bicarbonato**, expresado en mililitros, que se ha transferido al donante durante la PRN.
- 6) **Requerimientos transfusionales** durante el procedimiento del implante del injerto hepático, teniendo en cuenta los respectivos volúmenes: concentrado de hematíes (400mL/ud); plasma fresco congelado (200 mL/ud), pool de plaquetas (40mL/ud) y fibrinógeno en gramos.

### **3.4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES**

Se registraron los siguientes datos del donante: variables relacionadas con el mantenimiento del DMCnc después de la parada circulatoria y antes de la obtención del órgano, edad, sexo, IMC, causas de muerte, valores de transaminasas, pH, esteatosis, lesión por preservación, TIF, TIC del receptor y el tipo de solución de preservación.

#### **3.4.2.1. Definición de las variables del donante**

##### **1) Edad.**

Ha sido entre 18 y 55 años, existiendo un límite superior en la DMCnc por haberse relacionado con una mayor tasa de complicaciones.

##### **2) Sexo.**

Se recoge sin que suponga ninguna diferencia para la aceptación del injerto.

##### **3) Peso y la talla.**

Registro en kg y cm, respectivamente, se utilizó fundamentalmente para recoger el IMC ( $\text{kg/m}^2$ ), pues en los injertos procedentes de DMCnc el sobrepeso se asocia a una peor supervivencia del injerto. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define el peso:

- Normal como un  $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$
- Sobrepeso como un  $\text{IMC}$  entre  $\geq 25$  y  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$
- Obesidad como un  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$

#### **4) Causas de fallecimiento:**

- Arritmia
- Infarto agudo de miocardio (IAM)
- Traumatismo craneoencefálico (TCE)
- Parada cardio-respiratoria (PCR) por otras causas.

#### **5) Registro analítico.**

De las variables del donante desde su llegada a la UCI (primera analítica con transaminasas), tras la canulación previa a PRN y a partir de este momento, las realizadas cada 30 minutos.

Se valoran:

- GOT (UI/L) (VN: 5-33 UI/L)
- GPT (UI/L) (VN: 5-45 UI/L)
- GGT (UI/L) (VN: 8-61 UI/L)
- Bilirrubina total (mg/dL) (VN: 0,2-1,0 mg/dL)
- Sodio (mEq/L) (142 mEq/L)
- Potasio (mEq/L) (3,5-5,1 mEq/L)
- pH

### **7) Necesidad de transfusión de hemoderivados.**

Medición en unidades de concentrados de hematíes, unidades de plaquetas y unidades de plasma fresco congelado, para mantenimiento de los donantes durante la fase de PRN antes de la extracción de los órganos.

### **8) Necesidad de drogas vasoactivas (DVA).**

Todos los DMCnc reciben DVA en el intento de recuperación de la PCR.

### **9) Esteatosis hepática.**

Se clasifica según el examen histológico en 2 grupos: microesteatosis y macroesteatosis. El grado de macroesteatosis se clasificó en: leve (< 30%), moderada (30 - 60%) y grave (> 60%).

### **10) Lesión de preservación.**

Se realizan 2 biopsias de rutina en ambos lóbulos, una en el donante para confirmar su validez y otra biopsia de tiempo cero tras la reperusión del injerto hepático en el receptor. El objetivo es analizar las posibles lesiones de preservación y clasificarlas en función de la presencia de neutrófilos en las interfases portal y pericentral, el número de necrosis monocelulares diseminadas y la existencia de necrosis hemorrágica pericentral. Se dividieron en: lesión grado 0 o cambios mínimos, lesión grado I o leve, lesión grado II o moderada y lesión grado III o grave.

### **3.5. REGISTRO DE VARIABLES DEL RECEPTOR**

#### **3.5.1. VARIABLES PRE-TH**

Las variables que se han registrado son las siguientes:

**1) *Edad y sexo del receptor***

**2) *Peso y talla***

**3) *Antecedentes personales:***

a) Cardiovasculares: IAM, patología estructural, fibrilación auricular e HTA.

b) Respiratorios: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

c) Diabetes mellitus (DM).

d) Nefropatía (Cr > 1,5 mg/dL).

**4) *Hepatocarcinoma*.** Se consideró el diagnóstico siempre con confirmación histológica.

**5) *Infección VHC*.** Se consideró como tal la positividad de anticuerpos, sin necesidad de carga viral positiva en el momento del trasplante.

**6) *Indicación de trasplante***

**7) *Analítica pretrasplante***

**8) *Estadio funcional según clasificación de Child-Pugh-Turcotte*.** Se reflejó el grado de disfunción hepática a través de la clasificación Child-Pugh, recogiendo parámetros clínicos (grado de encefalopatía y ascitis) y de laboratorio (bilirrubina, albúmina e INR), a

los que se les asigna una puntuación numérica según el valor, (Tabla5) que clasifica la probabilidad de supervivencia a 1 y 2 años (tabla 6).

**Tabla 5.** Parámetros para la clasificación de Child-Pugh

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Bilirrubina	≤ 2 mg/dL	2-3 mg/dL	> 3 mg/dL
Albúmina	< 3,5 g/dL	2,8-3,5 g/dL	< 2,8 g/dL
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
INR	< 1,8	1,8-2,3	> 2,3

**Tabla 6.** Supervivencia en función de la puntuación de la clasificación de Child-Pugh

<b>Puntos</b>	<b>Clase</b>	<b>Supervivencia al año</b>	<b>Supervivencia a 2 años</b>
5-6	A	100 %	85 %
7-9	B	80 %	60 %
10-15	C	45 %	35 %

#### **10) Estadio funcional según la clasificación de MELD y MELD-Na**

Asimismo, se recogió la puntuación MELD, implementado por la United Network for Organ Sharing (UNOS) y posteriormente modificado por la clínica Mayo añadiendo el sodio (MELD-Na), para una mejor discriminación de la función renal. En este estudio se



calcularon ambos índices, aunque la priorización en lista de espera se ha realizado con el MELD. La puntuación MELD se establece con los valores de bilirrubina, creatinina e INR, estableciendo, según la puntuación, la mortalidad estimada de los pacientes a los 3 meses (Tabla 7). Esta puntuación no fue modificada por la presencia de hepatocarcinoma.

Puntuación MELD	Mortalidad a los 3 meses
≥ 40	71,3 %
30-39	52,6 %
20-29	19,6 %
10-19	6 %
< 9	1,9 %

**Tabla 7.** Mortalidad en función de la puntuación MELD

#### ***11) Tiempo en lista de espera de trasplante***

### 3.5.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

#### 3.5.2.1. Tiempos de Isquemia

**1) Tiempo de parada circulatoria.** Tiempo en minutos transcurrido desde la PCR hasta el establecimiento de medidas de RCP avanzada. Debe ser inferior a 15 minutos.

**2) Tiempo de resucitación cardiopulmonar extrahospitalaria.** Tiempo en minutos transcurrido desde el inicio de la RCP avanzada hasta la llegada del donante al hospital.

**3) Tiempo de isquemia caliente del donante.** Tiempo en minutos transcurrido desde la PCR hasta el inicio de la PRN. Debe ser inferior a 150 minutos.

**4) Tiempo de cardiocompresor.** Tiempo transcurrido en minutos desde el inicio del mantenimiento del donante mediante cardiocompresión (LUCAS™) hasta la detención del mismo (en el momento de entrada en PRN).

**5) Tiempo de preservación.** Tiempo en minutos transcurrido desde el inicio de la PRN hasta el inicio de la preservación en frío mediante la perfusión con solución de preservación. Debe ser inferior a 300 minutos. Corresponde al tiempo en bomba.

**6) Tiempo de isquemia fría (TIF).** Tiempo en minutos transcurrido desde el inicio de la perfusión con solución de preservación en el donante hasta la extracción del injerto del líquido de preservación para iniciar las anastomosis en el receptor.

**7) Tiempo de isquemia caliente (TIC).** Tiempo en minutos transcurrido desde el fin de isquemia fría hasta el inicio de la reperfusión venosa del injerto.

### **3.5.3. VARIABLES POSTRASPLANTE HEPÁTICO Y COMPLICACIONES**

#### **1) Evolución analítica del injerto hepático.**

Mediante un seguimiento analítico (GPT, GOT, GGT, bilirrubina, albúmina, plaquetas e INR).

#### **2) Variables relacionadas con la inmunosupresión**

Se recogió el régimen inmunosupresor inicial, que incluye esteroides (prednisona), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y micofenolato mofetilo, y al año del TH. Se recogen los datos sobre la suspensión de los esteroides, habitualmente entre los 3 y 6 meses después del TH. Los niveles de tacrolimus se mantuvieron entre 10-15 ng/ml durante el primer mes, entre 8-12 ng/ml hasta el sexto mes y entre 5-8 ng/ml a partir de entonces. Los episodios leves de rechazo agudo se trataron con aumento de dosis de tacrolimus, mientras que los episodios moderados o graves se trataron inicialmente con 1 g de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días, y posterior desescalada. En los casos raros de rechazo resistente a los esteroides se añadió timoglobulina o basiliximab. Cuando se diagnostican eventos adversos relacionados con el tacrolimus, como nefrotoxicidad, hipertensión o diabetes, se disminuyó la dosis y se agregó micofenolato mofetilo o un inhibidor mTOR (sirolimus o everolimus).

#### **3) Complicaciones posoperatorias. Clasificación de Dindo-Clavien**

La morbilidad se definirá en función de las complicaciones postoperatorias, según la clasificación de Clavien-Dindo, como complicaciones  $\geq$  III. Las complicaciones se evalúan y clasifican según esta escala que comprende 5 categorías, siendo la 5ª la muerte del paciente. Las complicaciones tipo I y tipo II, recogen cualquier desviación del posoperatorio normal, las primeras sin tratamiento farmacológico fuera de antieméticos, diuréticos o similares y las segundas con tratamiento farmacológico, transfusiones o

nutrición parental. Las complicaciones grado III incluyen cualquier intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica, IIIA cuando no precisa de una anestesia general y IIIb si efectivamente la precisa. Se clasifica como complicación tipo IV, aquella que amenaza la vida de paciente (IIIa cuando la disfunción es de un solo órgano y IIIb cuando comprende un fallo multiorgánico) y requiere de ingreso en UCI.<sup>226</sup>

#### **4) *Fallo primario del injerto.***

Se definió el FPI como la pérdida de la función hepatocelular que obliga a un trasplante urgente dentro de los primeros 10 días pos-TH, o fallecimiento.<sup>227</sup>

#### **5) *Disfunción primaria del injerto.***

Se definió la DPI cuando se presenta al menos uno de los siguientes parámetros analíticos al 7º día pos-TH: Bilirrubina  $\geq 10$  mg/dL, INR  $\geq 1,6$  o GOT/GPT  $> 2000$  U/L.<sup>103</sup>

#### **6) *Trombosis de la arteria hepática.***

Se define la TAH como la ausencia de señal doppler de arteria hepática o la presencia de obstrucción superior al 90% de la misma en el ecodoppler pos-TH. En caso de duda diagnóstica se realiza angio-TC. De manera rutinaria, a todos los pacientes se les realiza un ecodoppler en las primeras 48 horas pos-TH y después de la primera semana.

#### **7) *Rechazo agudo y crónico.***

Se realizó una biopsia transhepática ante la sospecha clínica de rechazo (siempre y cuando las condiciones del paciente lo permiten) o transyugular si la coagulopatía, plaquetopenia, la ascitis u otras causas no permiten su realización transhepática. La definición de rechazo agudo se basó en la puntuación del índice de actividad de rechazo, clasificando posteriormente la gravedad del rechazo según la clasificación de

Banff.<sup>215</sup> El rechazo crónico se definió como la desaparición de ductos biliares interlobulillares y septales acompañado de endarteritis obliterativa en el informe de anatomía patológica.

**8) Complicaciones infecciosas.** Se registran las complicaciones infecciosas siempre que existan aislamientos microbiológicos asociados a una clínica compatible, indicativas de infección bacteriana, vírica, fúngica o combinación entre ellas durante el seguimiento.

**9) Retrasplante por EBNA.** Se recogen los casos de retrasplante cuya causa desencadenante son las EBNA, excluyendo el FPI y la TAH.

**10) Insuficiencia renal de novo.** Se define como la presencia de creatinina superior a 1,5 g/dL (en pacientes sin deterioro previo de la función renal) o un valor superior al doble de la creatinina pretrasplante, medida en el primer mes pos-TH y al año del mismo.<sup>228</sup>

**11) Estancia en UCI.** Tiempo de permanencia del receptor en UCI (en días) sin contar los reingresos.

**12) Estancia Hospitalaria.** Definida como el número de días de permanencia del paciente en el Hospital (incluyendo su estancia en UCI) tras la realización del trasplante

**13) Mortalidad postoperatoria.** Mortalidad en los primeros 30 días tras el implante.

#### **3.5.4. VARIABLES RELACIONADAS CON COMPLICACIONES BILIARES POS-TH**

El diagnóstico de CB se realizó en función de los síntomas clínicos, la alteración de las pruebas de función hepática (patrón de colestasis) y ecografía, confirmándose fundamentalmente por CRM.

### **3.5.4.1. Estenosis biliares no anastomóticas (EBNA) o colangiopatía isquémica (CI)**

Se define la CI como la presencia de estenosis difusa no anastomótica del árbol biliar, lo que incluye tanto las EBNA como las EBM, en presencia de una arteria hepática permeable, tras la realización de una prueba de imagen. Se utilizó un término común para agrupar las lesiones isquémicas de la vía biliar, agrupándose bajo el término de EBNA.

Las EBNA se definieron como cualquier estenosis, dilatación o irregularidad de los conductos biliares intra o extrahepáticos, no localizadas en la anastomosis colédoco-coledociana y con la arteria hepática patente. Las EBM comprenden aquellas lesiones que afectan a la anastomosis biliar y EBNA localizadas en el hilio hepático o conductos biliares intrahepáticos.

Las variables recogidas fueron:

#### **1) *Momento de presentación:***

- i. -CI precoz (durante el primer año tras el TH), o tardía (posterior al primer año).

#### **2) *Método diagnóstico elegido:***

- i. -Ecografía, CRM, TC, Colangiografía a través del tubo en T, biopsia hepática.

#### **3) *Técnica terapéutica realizada en primera instancia:***

- i. -CPRE, CTPH, tratamiento quirúrgico, trasplante.

#### **4) *Tiempo hasta la realización de la primera sesión terapéutica:***

- i. -Tiempo transcurrido en días entre el TH y la realización del primer acto terapéutico.

**5) Número de sesiones de CPRE/ CTPH realizadas**

**6) Necesidad de colocación de prótesis** (plástica o metálica) para tratamiento.

**7) Resolución del evento:**

-Definida como la ausencia de clínica o alteraciones analíticas compatibles en los siguientes 6 meses.

**3.5.4.2. Estenosis biliares anastomóticas (EBA)**

Se definió como la estenosis de la zona de sutura o unión de la vía biliar del donante con la del receptor (habitualmente una colédoco-coledocostomía T-T). El mecanismo de desarrollo puede ser secundario a un fallo en la técnica quirúrgica, complicaciones vasculares o isquemia de la vía biliar del donante.

Entre las variables recogidas, destacan:

**1) Tipo de tratamiento aplicado:**

-CPRE, CTPH o cirugía.

**2) Momento de presentación:**

-CI precoz (durante el primer año pos-TH), o tardía (posterior al primer año).

**3) Método diagnóstico:**

-Ecografía, CRM, TC, colangiografía trans-Kehr, o biopsia.

**4) Técnica terapéutica realizada en primera instancia:**

-CPRE, CTPH, tratamiento quirúrgico, trasplante.

**5) Técnica quirúrgica:**

-Reconstrucción de anastomosis, hepático-yeyunostomía en Y de Roux, colocación de tubo de Kehr.

**6) Tiempo hasta la realización de la primera sesión terapéutica:**

-Tiempo transcurrido entre el TH y la realización del primer procedimiento terapéutico.

**7) Número de sesiones de CPRE/ CTPH realizadas**

**8) Necesidad de colocación de prótesis** (plástica o metálica) para tratamiento de la patología biliar.

**9) Resolución del evento:**

-Definida como la ausencia de clínica o alteraciones analíticas compatibles en los siguientes 6 meses.

**3.5.4.3 Fuga (fístula) biliar**

-Se define como la evidencia de extravasación de bilis desde el lecho quirúrgico a la piel o a la cavidad abdominal o a través de un drenaje abdominal.

-Se recogen como variables: el momento de presentación (precoz en el primer mes pos-TH y tardías (una vez pasado el primer mes), tratamiento realizado (conservador, intervencionista, a través de una CPRE o drenaje percutáneo y quirúrgico) y resolución del mismo.



### 3.5.5. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO

**1) Supervivencia del paciente.** Se define como el tiempo transcurrido en días desde el TH hasta la última revisión o hasta la fecha del fallecimiento del paciente. Se calcula la supervivencia al 1º, 3º y 5º año pos-TH.

**2) Supervivencia de injerto.** Se define como el tiempo transcurrido en días desde el TH hasta la última revisión o hasta la fecha de retrasplante o fecha de fallecimiento del paciente. Se calcula la supervivencia al 1º, 3º y 5º año pos-TH.

**3) Supervivencia de paciente e injerto según el periodo del TH.** Así, después de dividir la muestra en dos periodos de tiempo: el primero corresponde desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011, y el segundo periodo desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016.

## 3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 3.6.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

Se obtiene una descripción general de las distintas variables del estudio. Los valores de las variables cuantitativas o numéricas se expresan en forma de mediana, valores mínimos y valores máximos en forma de rango intercuartílico.

Los valores de las variables cualitativas o no numéricas se han expresado como frecuencias absolutas y porcentajes.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables antropométricas, de preservación y de isquemia del donante, así como intraoperatorias, postoperatorias inmediatas y de seguimiento del receptor. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia del

injerto y del receptor y un análisis univariante y multivariante de regresión de Cox.

### **3.6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANALÍTICO (ESTADÍSTICA INFERENCIAL)**

#### **3.6.2.1. Análisis univariante**

Utilizamos la regresión logística binaria de manera univariante para establecer asociaciones entre la variable evento y las variables independientes. Cuantificamos esta asociación mediante los *odds ratio*, aportando en todos los casos su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística ( $p < 0,05$ ).

#### **3.6.2.2. Análisis bivalente**

El análisis de la relación entre variables cualitativas se realiza mediante el test de chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 0,05. La asociación entre variables cuantitativas se estudió mediante la U de Mann-Whitney. Se ha considerado la significación estadística cuando  $P < 0,05$ .

#### **3.6.2.3. Análisis multivariante**

Se realiza un análisis multivariante para evaluar la supervivencia del injerto y del paciente mediante la construcción de un modelo de regresión de Cox o usando la regresión logística binaria.

Se ha realizado este análisis en referencia tanto a la muestra completa como a la selección de casos correspondiente específicamente al grupo A. Para obtener un modelo final en el análisis multivariante se consideró tanto aquellos factores de riesgo con resultado significativo en el análisis univariante como aquellos que tenían cierto interés o relevancia dentro del estudio. Se calcula la *odds ratio* para las variables independientes del modelo final, presentándose junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística ( $P < 0,05$ ).

#### **3.6.2.4. Análisis de supervivencia**

Para el cálculo de la supervivencia del paciente y del injerto se emplea la curva de supervivencia de Kaplan Meier. La comparación de la supervivencia actuarial entre grupos se ha realizado mediante el test de Log-Rank (Mantel-Cox), considerando una  $p$  estadísticamente significativa aquella con valor inferior a 0,05.

##### **1) Tablas de supervivencia.**

Se valora la relación entre los distintos factores o características de los pacientes y el tiempo hasta el evento, estimándose las curvas de supervivencia mediante el método actuarial, presentando en aquellos casos que fue posible la probabilidad de supervivencia sucedida a los 1, 3, y 5 años. La diferencia entre las distribuciones de supervivencia que aportan cada uno de los grupos que conforman un factor o una característica se valora mediante la prueba de Log-rank. Se acompañan los resultados con gráficos de supervivencia.

### **3.6.3. PROGRAMA INFORMÁTICO**

Para la realización de las pruebas estadísticas anteriores se utilizó el programa estadístico SPSS v.17.0 para Windows (Chicago, Illinois, EE.UU.) y SAS 9.3.

## **4. RESULTADOS**



## **4. RESULTADOS**

### **4.1. MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO**

Durante el periodo comprendido entre abril de 1986 y diciembre de 2016, en el Hospital Doce de Octubre realizamos 1876 TH. En el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2016 se llevaron a cabo 764 TH, sobre un total de 1876 TH realizados desde el inicio del programa, de los cuales 75 se realizaron utilizando injertos hepáticos de DMCnc.

Para calcular la verdadera incidencia de CB asociadas a este tipo de trasplante, se excluyeron 6 casos de FPI cuyo único tratamiento lógico es el retrasplante en un plazo de 10-14 días y por tanto, sin posibilidad de desarrollo de CB en este corto periodo de tiempo, y otros 3 casos de TAH, que se asocia a complicación biliar en la mayoría de los casos.

Después de excluir 6 casos de FPI y 3 casos de TAH, dispusimos de una muestra de estudio de 66 pacientes con TH mediante la utilización injertos de DMCnc, que se dividió en 2 grupos: los que desarrollaron CB (n=23) y los que no desarrollaron CB (no-CB; n=43). El diagrama de flujo se expuso en el apartado de Material y Métodos. Se realizó un estudio comparativo entre ambos grupos, habiendo completado un seguimiento mínimo de los pacientes de 24 meses.

#### **4.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES**

##### **4.1.1.1. Distribución por edad y sexo**

La distribución por edad fue similar en ambos grupos, con una mediana de edad de la muestra de 42 años: 39 años en el grupo de CB y de 45 años en el grupo de no-CB, sin alcanzar significación estadística ( $p=0,44$ ) en el análisis comparativo (Tabla 8).

**Tabla 8. Edad de los donantes por grupos.**

	<b>Grupo A ( CB )</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Edad (años)</b>	39 (21-56)	45 (20-56)	0,44

En cuanto a la distribución por sexo, fue mayoritariamente masculina en ambos grupos (86,9% en el grupo de CB y 81,4% en el grupo no-CB), representando las mujeres el 13,1% y el 18,6%, respectivamente, en ambos grupos de CB y no-CB. No se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,57$ ). (Tabla 9)

**Tabla 9. Distribución por sexo del donante**

	<b>Grupo A (CB )</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo:</b>			0,57
<b>Varón (%)</b>	86,9%	81,4%	
<b>Mujer (%)</b>	13,1%	18,6%	

#### **4.1.1.2. Distribución por índice de masa corporal (IMC)**

En el grupo de CB, el IMC medio fue de 28,4 kg/m<sup>2</sup> (rango 20,8-48,9) y en el grupo no-CB el IMC medio fue de 26,2 kg/m<sup>2</sup> (rango 18,7-33,2) ( $p=0,35$ ) (Tabla 10).



**Tabla 10.** Distribución por IMC del donante

	<b>Grupo A (CB )</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,4 (20,8-48,9)	26,2 (18,7-33,2)	0,35

**4.1.1.3. Causas de la muerte del donante**

No existieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a las causas de muerte, siendo la arritmia la más frecuente en ambos grupos de donantes: 65,2% en CB frente al 48,8% en no-CB (p=0,14). El infarto agudo de miocardio (IAM) fue más frecuente en los pacientes sin CB (41,9%) que en CB (30,4%) (Tabla 11).

**Tabla 11.** Distribución de las causas de muerte del donante

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Causa de muerte</b>			0,14
Arritmia	15 (65,2%)	21 (48,8%)	
IAM	7 (30,4%)	18 (41,9%)	
Otras	1 (4,3%)	4 (9,3%)	

**4.1.1.4. Niveles finales de transaminasas del donante antes de la extracción**

La mediana de los niveles de transaminasas, obtenidos antes de la extracción hepática, fueron similares entre ambos grupos (Tabla 12).

**Tabla 12.** Distribución de los valores finales de transaminas del donante en ambos grupos

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
GOT (IU/L)	51 (17-200)	50 (11-320)	0,65
GPT (IU/L)	34,5 (6-104)	28 (5-378)	0,55

**4.1.1.5. Esteatosis del injerto hepático**

No existieron diferencias significativas respecto a la incidencia de esteatosis del injerto en ambos grupos ( $p=0,50$ ) (Tabla 13).

**Tabla 13.** Distribución de la esteatosis del injerto donante

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Esteatosis del injerto</b>			0,50
<b>Ausente</b>	9 (39,1%)	21 (48,8%)	
<b>Macroesteatosis &lt;30%</b>	14 (60,9%)	17 (39,5%)	
<b>Microesteatosis</b>	0	3 (7%)	
<b>Micro-macroesteatosis</b>	0	2 (4,7%)	

**4.1.1.6. Mantenimiento de los donantes en perfusión regional normotérmica (PRN)**

En cuanto a las variables de mantenimiento en PRN (mediana y rangos de tiempos de PCR, con cardiocompresor y TIC pre-PRN) no se observaron (Tabla 14).

**Tabla 14.** Características del donante y variables relacionadas con el mantenimiento de los donantes en PRN

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor p</b>
<b>Tiempo de PCR (min)</b>	5 (0-10)	4 (0-21)	0,68
<b>Tiempo de PCR extrahospital (min)</b>	80 (60-119)	78 (48-109)	0,86
<b>Tiempo en el cardiocompresor (min)</b>	120 (39-130)	115 (45-150)	0,50
<b>TIC pre-PRN (min)</b>	134 (105-150)	131 (107-160)	0,58
<b>Tiempo en PRN (min)</b>	218 (125-270)	220 (160-285)	0,86
<b>Flujo medio en bomba (mL/min)</b>	3.502 (3.067-4.100)	3.925 (3125-4.500)	0,58
<b>Administración de bicarbonato 1/6M</b>	450 (150-750)	500 (0-750)	0,31
<b>Administración de sangre (mL)</b>	625 (0-1.800)	250 (0-1.500)	0,47
<b>Administración OH-etil-almidón (mL)</b>	500 (500-1.500)	500 (0-1.500)	0,15
<b>Adminstración PlasmaLyte en bomba (mL)</b>	1.375 (500-3.000)	1000 (250-3.500)	0,24

#### 4.1.1.7. Lesión de preservación

No se observaron diferencias significativas respecto a la distribución de la lesión de preservación entre ambos grupos ( $p= 0,89$ ). Asimismo, no se detectaron lesiones de preservación moderada o grave en ninguno de los dos grupos. De manera predominante en ambos grupos, la lesión de preservación estuvo ausente en el 78,3% en los donantes de CB y en el 86% no- CB (Tabla 15).

**Tabla 15.** Distribución de la lesión de preservación en ambos grupos

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Lesión preservación</b>			0,89
- Ausente	18 (78,3%)	37 (86%)	
- Mínima	5 (21,7%)	6 (14%)	
- Moderada	0	0	
- Grave	0	0	

**4.1.1.8. Tiempos de isquemia fría y caliente**

No se observó diferencia significativa en cuanto al tiempo de isquemia fría de los grupos: mediana de 407 minutos en grupo de CB frente a 375 minutos en grupo de no-CB ( $p=0,65$ ). Del mismo modo, tampoco se apreció diferencia estadística significativa en cuanto al tiempo de isquemia caliente del injerto: mediana de 70 minutos en grupo de CB frente a 60 minutos en grupo de no-CB ( $p=0,30$ ) (Tabla 16).

**Tabla 16.** Distribución de los tiempos de isquemia fría y caliente en ambos grupos

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>TIF (min)</b>	407 (180-510)	375 (205-605)	0,65
<b>TIC (min)</b>	70 (45-90)	60 (30-90)	0,30

**4.1.1.9. Soluciones de preservación**

La solución de Celsior se ha utilizado en 55 donantes de la muestra frente a 11 la solución de Belzer. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a su

utilización de estas soluciones en ambos grupos: Celsior en 19 (82,6%) donantes de CB frente a 36 (83,7%) de no-CB ( $p=0,69$ ) (Tabla 17).

**Tabla 17.** Distribución de la solución de preservación empleada en ambos grupos

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Solucion preservación</b>			0,69
- Celsior	19 (82,6%)	36 (83,7%)	
- Belzer	4 (17,4%)	7 (16,3%)	

#### 4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

##### 4.1.2.1 Distribución por edad, sexo e índice de masa corporal

La distribución de la edad, sexo e IMC entre los pacientes receptores del transplante es similar entre los grupos que presentaron CB y los que no las presentaron. El porcentaje de varones receptores de TH fue superior en ambos grupos (Tabla 18) y la edad media prácticamente la misma en ambos grupos (Tabla 19), así como el IMC (Tabla 20), sin encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos.

**Tabla 18.** Sexo del receptor

	<b>Grupo A</b> <b>(CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B</b> <b>(no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo</b>			0,25
-Hombre	82,6%	69,6%	
-Mujer	17,4%	30,4%	

**Tabla 19. Edad del receptor**

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Edad (años)</b>	60 (42-70)	60,5 (36-70)	0,93

**Tabla 20. IMC del receptor**

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,4 (26,9-31,9)	26,7 (19,5-36,6)	0,88

#### **4.1.2.2. Antecedentes personales**

Las antecedentes personales de los receptores fueron similares en ambos grupos.. El antecedente personal más frecuente en ambos grupos fue la DM seguido de la hipertensión arterial. El antecedente de nefropatía fue más frecuente y estadísticamente significativo ( $p=0,01$ ) en el grupo de CB (Tabla 21).

**Tabla 21.** Distribución de los antecedentes personales del receptor

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
Hipertensión arterial	5 (21,7%)	8 (18,6%)	0,76
Diabetes mellitus	7 (30,4%)	11 (25,6%)	0,67
Antec. cardiovasculares	3 (13%)	3 (7%)	0,37
Antec. neumológicos	3 (13%)	2 (4,7%)	0,33
Nefropatía (Cr>1,5 mg/dL)	4 (17,4%)	0 (0%)	0,01

#### 4.1.2.3. Indicaciones de trasplante hepático

Entre las indicaciones de trasplante hepático fue más prevalente como indicación de trasplante el VHC y el hepatocarcinoma, en aquellos pacientes que no presentaron complicaciones biliares post-TH, con diferencias significativas. (Tabla 22).

**Tabla 22.** Distribución de las indicaciones de TH

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Cirrosis alcohólica</b>	10 (43,5%)	12 (27,9%)	0,14
<b>Cirrosis VHC</b>	10 (43,5%)	32 (74,4%)	0,01
<b>Cirrosis VHB</b>	1 (4,3%)	2 (4,7%)	0,80
<b>Hepatocarcinoma</b>	8 (34,8%)	27 (62,8%)	0,05

#### 4.1.2.4. Puntuación Child, MELD y tiempo en lista de espera de TH

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la frecuencia de distribución según la clasificación de Child-Pugh ( $p=0,48$ ), ni tampoco en el valor de la mediana de dicha puntuación (Tabla 23).

**Tabla 23.** Distribución del grado de Child-Pugh antes del TH.

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Distribución Child-P</b>			0,48
-Child-Pugh A	8,7 %	18,6 %	
-Child-Pugh B	43,5%	46,5%	
-Child-Pugh C	47,8%	34,9%	
<b>Valor numérico</b>	9 (5-13)	8 (5-12)	0,651

La puntuación MELD fue significativamente superior ( $p=0,03$ ) en el grupo de pacientes receptores de injerto que posteriormente presentaron CB; sin embargo, ajustando según la puntuación MELD-Na, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 24).

**Tabla 24:** Distribución de la puntuación MELD y MELD-Na del receptor

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Puntuación MELD</b>	15,5 (9-29)	13 (6-18)	0,03
<b>Puntuación MELD-Na</b>	18 (9-36)	15,5 (7-28)	0,14



El tiempo en lista de espera de ambos grupos fue similar, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 25).

**Tabla 25.** Distribución del tiempo en lista de espera de los receptores.

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>T. lista espera (días)</b>	195 (180-210)	150 (14-330)	0,19

#### 4.1.2.4. Parámetros de laboratorio pre-TH

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la mediana de los parámetros de laboratorio realizados antes del TH entre ambos grupos de estudio. (Tabla 26).

**Tabla 26.** Parámetros de laboratorio del receptor pre-TH

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	2,5 (0,5-27,2)	2,2 (0,5-8,7)	0,80
<b>INR</b>	1,46 (1,06-2,22)	1,37 (0,91-2,9)	0,93
<b>Hb (g/100 mL)</b>	11,8 (9,4-16,4)	12,7 (8,4-17)	0,08
<b>Plaquetas ×103</b>	81 (19-195)	77 (21-158)	0,55
<b>Albúmina sérica (g/L)</b>	3,2 (2,4-4)	3,05 (2,15-4,7)	0,93
<b>Cr sérica (mg/dL)</b>	1,08 (0,66-1,8)	0,85 (0,43-1,30)	0,11
<b>Sodio sérico (mEq/L)</b>	135 (106-150)	138 (125-148)	0,20

### 4.1.3. VARIABLES PERIOPERATORIAS, MORBILIDAD Y MORTALIDAD POS-TH

#### 4.1.3.1. Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico

##### 4.1.3.1.1. Reconstrucción biliar

En ambos grupos la técnica quirúrgica empleada con mayor frecuencia fue una coledoco-coledocostomía (CC) sin tubo de Kehr, realizándose en el 92% de los pacientes del grupo A y en el 92% de los pacientes del grupo B. La técnica del tubo de Kehr se utilizó solamente en 1 caso de cada grupo. No se observaron diferencias significativas al comparar los 2 grupos ( $p=0,88$ ) (Tabla 27).

**Tabla 27.** Distribución del tipo de reconstrucción biliar.

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Reconstrucción biliar</b>			0,88
<b>-CC sin tubo en T</b>	22 (95,7%)	42 (97,7%)	
<b>-CC con tubo en T</b>	1 (4,3%)	1 (2,3%)	

##### 4.1.3.1.2. Transfusión de hemoderivados

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la mediana de transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes, plasma fresco congelado, plaquetas y fibrinógeno (Tabla 28).

**Tabla 28.** Transfusión intraoperatoria de sangre y derivados del receptor

	<b>Grupo A (CB) (N=23)</b>	<b>Grupo B (no-CB) (N=43)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Concentrados de hematíes</b>	12 (3-39)	8 (0-40)	0,20
<b>Plasma fresco congelado</b>	18 (5-51)	14 (0-44)	0,20
<b>Plaquetas</b>	2 (0-8)	2 (0-5)	0,83
<b>Fibrinógeno</b>	1 (0-10)	2 (0-10)	0,94

**4.1.3.1.3 Tiempo quirúrgico de la técnica de TH**

No existieron diferencias significativas ( $p=0,21$ ) en cuanto a la mediana de tiempo operatorio en minutos entre ambos grupos (Tabla 29).

**Tabla 29.** Tiempo operatorio (minutos) del TH

	<b>Grupo A (CB) (N=23)</b>	<b>Grupo B (no-CB) (N=43)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Tiempo operatorio</b>	540 (310-960)	480 (280-710)	0,21

**4.1.3.2. Función del injerto hepático durante el primer mes del TH**

No se observaron diferencias significativas al comparar entre los grupos, al 1º, 7º 30º día pos-TH los valores analíticos de GOT, GPT, GGT y bilirrubina total (Tabla 30).

**Tabla 30.** Parámetros de función hepática durante el primer mes pos-TH.

Periodo pos-TH	Parámetros	Grupo A (CB) (N=23)	Grupo B (no-CB) (N=43)	Valor de p
1er día	GOT (UI/L)	987 (359-1.687)	915 (190-10.537)	0,94
	GPT (UI/L)	1.050 (514-1.366)	959 (470-3371)	0,93
7º día	GGT (UI/L)	41 (30-48)	57 (26-129)	0,06
	Bilirrubina (mg/dL)	4,8 (2,3-6,9)	2,2 (0,5-10,9)	0,30
	GOT (UI/L)	35 (11-265)	39 (17-22)	0,40
	GPT (UI/L)	83 (24-556)	181 (86-614)	0,40
	GGT (UI/L)	216 (47-1.662)	195 (72-751)	0,93
	Bilirrubina (mg/dL)	0,9 (0,49-18,2)	1 (0,4-12,9)	>0,99
30º día	GOT (UI/L)	25 (12-82)	17 (4-112)	0,78
	GPT (UI/L)	35 (13-188)	28 (12-345)	0,66
	GGT (UI/L)	314 (41-627)	61 (33-1.485)	0,07
	Bilirrubina (mg/dL)	0,6 (0,5-14)	0,6 (0,2-22,8)	0,66

#### 4.1.3.3. Inmunosupresión

Todos los pacientes de ambos grupos recibieron tacrolimus como terapia inmunosupresora de base y el 47,8% en el grupo A recibió micofenolato mofetilo frente al 58,1% en el grupo B, sin diferencias significativas al compararlos (Tabla 31).

**Tabla 31.** Inmunosupresión pos-TH

	<b>Grupo A (CB) (N=23)</b>	<b>Grupo B (no-CB) (N=43)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Inmunosupresor</b>			0,21
<b>-Tacrolimus</b>	23 (100%)	43 (100%)	
<b>-Micofenolato mofetilo</b>	11 (47,8%)	25 (58,1%)	

**4.1.3.4. Complicaciones pos-TH**

No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las complicaciones postoperatorias pos-TH, salvo en el retrasplante por EBNA (Tabla 32).

**Tabla 32.** Complicaciones pos-TH

	<b>Grupo A con CB (N=23)</b>	<b>Grupo B sin CB (N=43)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Rechazo agudo</b>	7 (30,4%)	8 (18,6%)	0,55
<b>Rechazo crónico</b>	2 (8,7%)	1 (2,3%)	0,25
<b>Infección</b>	3 (13%)	8 (18,6%)	0,31
<b>Retrasplante por EBNA</b>	3 (13%)	0	0,03
<b>Fallo renal agudo (<math>\leq 1</math>mes)</b>	4 (17,4%)	5 (11,6%)	0,40
<b>Disfunción renal crónica (<math>\leq 1</math>año)</b>	5 (21,7%)	10 (23,2%)	0,76

#### 4.1.3.5. Estancia en UCI y hospitalaria. Mortalidad pos-TH

El tiempo de estancia en UCI e intrahospitalaria, reflejado en días, no muestra diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco existen diferencias en la mortalidad postoperatoria (Tabla 33).

**Tabla 33.** Estancia en UCI y hospitalaria y tasa de mortalidad.

	<b>Grupo A (CB)</b> (N=23)	<b>Grupo B (no-CB)</b> (N=43)	<b>Valor de p</b>
<b>Estancia en UCI (días)</b>	4 (2-28)	4 (1-26)	0,24
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	16 (7-84)	11 (6-78)	0,18
<b>Mortalidad</b>	0	2 (4,6%)	0,55

#### 4.1.4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES

##### 4.1.4.1. Diagnóstico

La incidencia de CB fue del 34,8% (23 casos): 12 (18,1%) casos fueron diagnosticados de EBNA, 6 (9,1%) casos de EBA y 4 casos (5,8%) de EBM.

El diagnóstico de la CB se realizó en su mayor parte mediante CRM, el 91,3% de los pacientes (21/23), un paciente fue diagnosticado por CT abdominal y otro por drenaje biliar que traducía una fístula biliar. La mediana de días hasta el diagnóstico en los 12 pacientes con EBNA fue de 85 días (rango 30-432), en los 6 pacientes con EBA fueron 103 días (rango 51-813) y en los 4 pacientes con EBM de 113 días (rango 40-345) (Tabla 34).

#### **4.1.4.2. Tratamiento de las complicaciones biliares y estado actual**

El tratamiento de las EBNA (12 pacientes) se inició en un tiempo medio de 111 días (rango: 36-2110) después del TH y consistió en dilatación biliar por CTPH en 11 pacientes (91,67%) con una mediana de 8 dilataciones (rango: 0-21); esfinterotomía y dilatación a través de CPRE en 2 pacientes (16,67%); HY-R en 2 pacientes (16,67%) y retraplante en 3 pacientes (25%). En el momento del cierre del estudio, 10 de estos pacientes estaban vivos (83,3%) y 2 pacientes murieron debido a aspergilosis cerebral y sepsis biliar, respectivamente, lo que representa una mortalidad del 16,67%.

El tratamiento de las EBA comenzó en un tiempo medio de 103 días (rango: 51-813) después del TH. Todos los pacientes se manejaron a través de dilatación biliar por CTPH con una mediana de 5 dilataciones (rango: 2-17). Un paciente precisó además esfinterotomía y dilatación a través de CPRE (16,67%) y en otro se realizó una HY-R (16,67%), además de las dilataciones por CTPH realizadas. En el momento del cierre del estudio, 4 de estos pacientes estaban vivos (66,67%) y 2 pacientes murieron debido a un linfoma y recidiva del CHC, respectivamente (16,67%).

Cuatro (5,8%) pacientes diagnosticados con EBM iniciaron el tratamiento en un tiempo medio de 114 días (rango: 39-579) desde el TH. Todos los pacientes fueron tratados con una mediana de 4 dilataciones de PTB (rango: 1-11), y dos pacientes se sometieron a una HY en Y de Roux (50%). Durante el seguimiento, tres de estos pacientes (75%) murieron debido a cáncer de esófago, sepsis biliar y recurrencia del VHC, respectivamente.

Un paciente (1,4%) fue diagnosticado de fístula biliar 15 días después del TH, que se trató colocando un tubo en T que se extrajo cuatro meses después. Este paciente estaba vivo al finalizar el estudio (Tabla 34).

Tabla 34. Diagnóstico, tratamiento y estado actual de los pacientes con CB

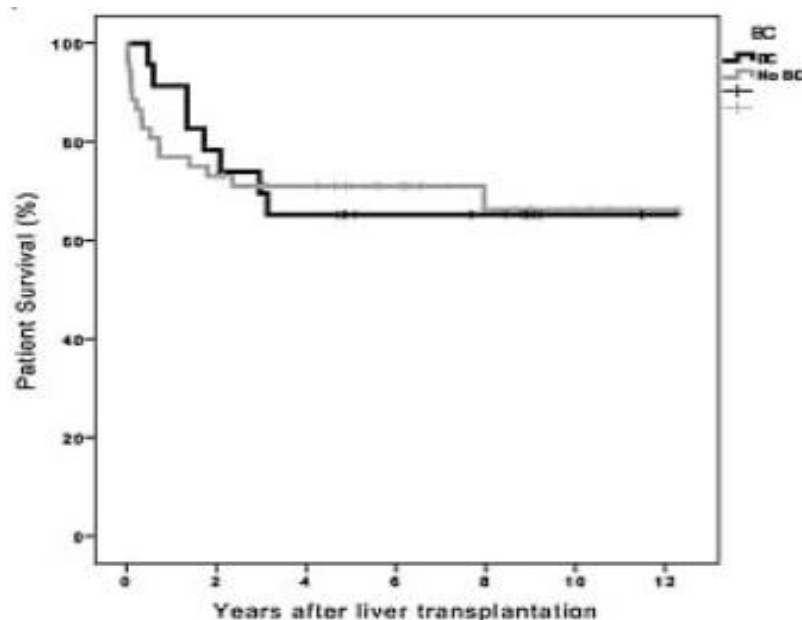
Tipo de complicación biliar	Diagnóstico	Tiempo desde el TH hasta la CB	Tiempo desde el TH hasta la primera dilatación	Dilatación por CTPH	Dilatación por CPRE	Tratamiento quirúrgico	Re-TH	Estado actual (causa de muerte)
EBNA (18,1%)		Mediana 85 días (30-432)	Mediana 111 días (36-2110)	Mediana 8 veces (0-21)				
Caso 1	CRM	99	272	1	-	-	SI	Vivo
Caso 2	CRM	108	108	1	-	-	SI	Fallecido ( aspergillosis cerebral)
Caso 3	CRM	57	-	-	-	-	SI	Vivo
Caso 4	CRM, Ecografía	56	58	10	-	-	-	Fallecido ( sepsis biliar)
Caso 5	CRM	60	2110	7	SI	-	-	Vivo
Caso 6	CRM, Ecografía	432	445	21	-	HY-R	-	Vivo
Caso 7	CRM	98	111	12	-	HY-R	-	Vivo
Caso 8	CRM, Ecografía	76	78	17	-		-	Vivo
Caso 9	CRM	167	359	8	-		-	Vivo
Caso 10	CRM	85	116	16	SI	-	-	Vivo
Caso 11	CRM	91	91	3	-	-	-	Vivo
Caso 12	CRM	30	36	2	-	-	-	Vivo
EBA (9,1%)		mediana: 103 días (51-813)	mediana: 278 días (110-1037)	mediana: 5 veces (2-17)				
Caso 13	CRM	51	303	17	-	-	-	Fallecido (linfoma)
Caso 14	CRM	253	278	5	SI	-	-	Fallecido (recurrencia de CHC)
Caso 15	CRM	103	110	4	-	-	-	Vivo
Caso 16	CRM	68	17	5	-	-	-	Vivo
Caso 17	CT, Ecografía	813	837	2	-	HY-R	-	Vivo
Caso 18	CRM	188	1037	3	-	HY-R		Vivo
MBS (6%)		mediana: 113 días (40-345)	mediana: 114 (39-579)	mediana: 4 veces (1-11)				
Caso 19	CRM	345	579	11	-	-	-	Fallecido (cáncer esofágico)
Caso 20	CRM, Ecografía	40	39	4	-	HY-R	-	Fallecido (sepsis biliar)
Caso 21	CRM	113	114	3	-	-	-	Fallecido (recurrencia de VHC)
Caso 22	CRM	190	321	1	-	HY-R	-	Vivo
Fístula (1,5%)								
Caso 23	Drenaje biliar	15	-	0	-	tubo en T	-	Vivo



#### 4.1.5. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO

##### 4.1.5.1. Supervivencia del paciente

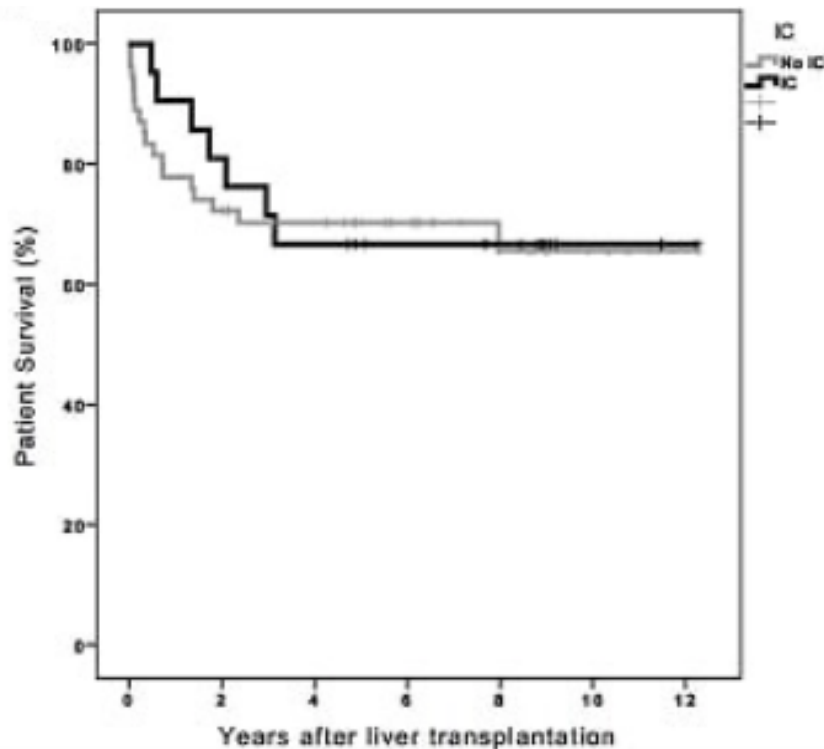
La supervivencia a 1, 3 y 5 años del paciente trasplantado con injertos hepáticos procedentes de DMCnc fue del 91,3%, 69,6% y 65,2%, respectivamente, en el grupo A (con CB) frente a una supervivencia del 77,8%, 72,9% y 72,9% en el grupo B (sin CB), respectivamente, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.89$ ). La Figura 10 refleja la comparación de la supervivencia de los receptores de injertos de DMCnc que desarrollaron CB frente a aquellos que no presentaron CB (grupo B).



**Figura 10.** Comparación en ambos grupos de la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años

La Figura 11 muestra la comparación de la supervivencia del paciente entre el subgrupo de receptores de hígados de DMCnc que desarrollaron tanto CI como CB entre las que se incluyen EBNA y EBM, frente a pacientes que no desarrollaron CB. La supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue de 90,5%, 71,4% y 66,7% en el subgrupo

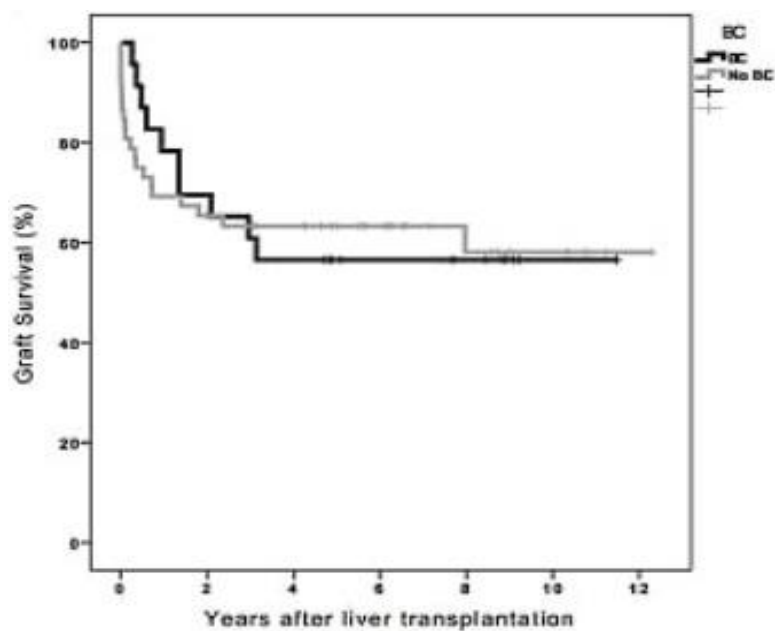
con CI y CB, frente al 77,8%, 70,2% y 70,2%, respectivamente, en el grupo B (sin CB), sin mostrar diferencias significativas ( $p= 0,99$ ).



**Figura 11.** Comparación de la supervivencia a 1, 3 y 5 años entre pacientes con CI, EBNA y MBS frente a pacientes sin CB.

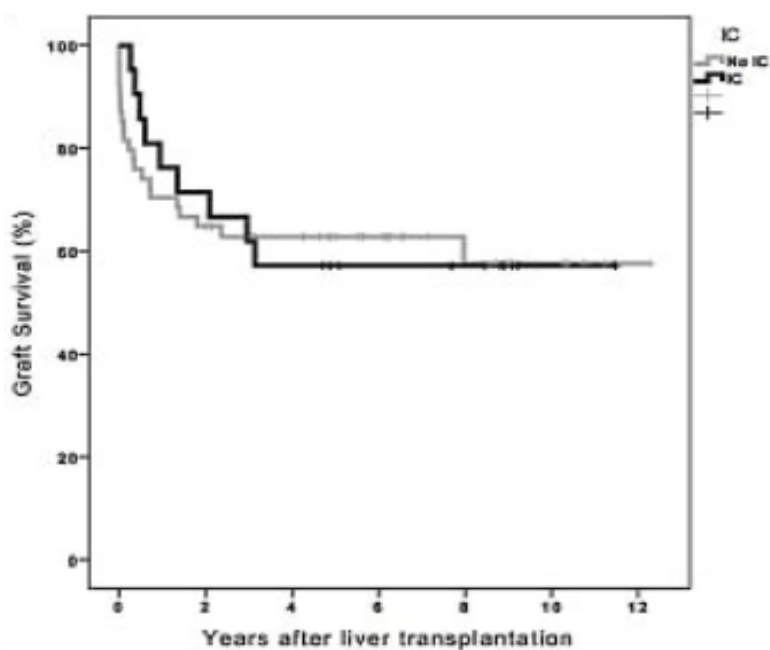
#### 4.1.5.2. Supervivencia del injerto

La supervivencia del injerto, a 1, 3 y 5 años, fue del 78,3%, 60,9% y 56,5%, respectivamente, en el grupo A (con CB) frente al 77,8%, 72,9% y 72,9%, respectivamente, en el grupo B (sin CB), sin observarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,38$ ). (Figura 12).



**Figura 12.** Comparación entre los grupos de la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años.

La supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue 76,2%, 61,9% y 57,1%, respectivamente, en el subgrupo de CB tipo CI (EBNA, EBM), frente al 70,4%, 62,8% y 62,8%, respectivamente, en el grupo sin CB, no observando diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0,94$ ). (Figura 13)



**Figura 13.** Comparación de la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años, entre pacientes con CI (EBNA y MBS) frente a los que no desarrollaron CB.

#### 4.1.5. FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES BILIARES

En el análisis multivariable de regresión logística binaria, para investigar eventuales factores de riesgo de desarrollo de CB, no se demostró ninguna variable con significación estadística sobre la génesis de dichas complicaciones. (Tabla 35).

**Tabla 35.** Factores de riesgo para la aparición de CB.

	Global de CBs			EBNA+EBM		
<b>Parámetros</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Edad (donante)	0,976	0,927-1,027	0,35	0,998	0,785-1,954	0,42
MELD (puntuación)	1,078	0,971-1,196	0,16	1,680	0,923-1,362	0,23
Flujo medio en bomba <3,7 L/min	0,999	0,998-1,001	0,41	0,988	0,905-1,095	0,66
GOT (pre-PRN)	0,999	0,996-1,002	0,64	0,966	0,897-1,091	0,79
GPT (pre-PRN)	0,999	0,997-1,002	0,67	0,965	0,888-1,112	0,76
Flujo en bomba <3L/min	1,508	0,431-5,281	0,52	1,650	0,324-6,214	0,54
GOT final en PRN	0,999	0,173-1,004	0,68	0,985	0,924-1,065	0,43
GPT final en PRN	0,998	0,993-1,003	0,47	0,977	0,952-1,051	0,33
TIC (receptor)	10,010	0,409-244,77	0,16	12,268	0,502-165,24	0,17
TIF	0,902	0,121-6,734	0,92	0,989	0,235-5,241	0,69
Transfusión (hematíes)	1,050	0,973-1,050	0,58	1,230	0,887-1,325	0,60
Transfusion PFC	1,030	0,989-1,072	0,15	1,200	0,894-1,267	0,54
IMC (receptor)	1,084	0,951-1,235	0,23	1,320	0,857-1,652	0,34

#### **4.1.6. ESTRATIFICACIÓN DE RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL PERÍODO DEL TH**

##### **4.1.6.1. Complicaciones biliares estratificadas por periodos**

Si dividimos la muestra en dos períodos, desde enero 2006 a diciembre de 2011 (primer período de 6 años) y desde enero de 2012 a diciembre de 2016 (segundo período de 5 años), la incidencia de CB es superior en el primer período con 19 casos (39,6%) frente a los 4 casos (14,8%) en el segundo período, con diferencia estadística significativa ( $p=0,03$ ).

Al desglosar las CB, las EBNA aparecieron en 22,9% de los pacientes en el primer periodo frente al 3,7% en el segundo periodo, con significación estadística ( $p=0,04$ ).

Las EBA y EBM representaron el 8,3% y 6,2%, respectivamente, en el primer periodo frente al 3,7% y 3,7% en el periodo 2º, respectivamente, sin alcanzar significación estadística. Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a la tasa de fuga biliar o retrasplante, aunque sí se observó una tasa de recidiva de la infección por VHC, significativamente mayor ( $p=0,01$ ) en el primer periodo. (Tabla 36).

**Tabla 36.** Complicaciones pos-TH estratificadas por periodos

Complicaciones postrasplante	PERIODO 1 (Enero 2006- Diciembre 2011)	PERIODO 2 (Enero 2012-Diciembre 2016)	Valor de p
CB	19 (39,6%)	4 (14,8%)	0,03
EBNA	11 (22,9%)	1 (3,7%)	0,04
EBA	4 (8,3%)	1 (3,7%)	0,65
EMB	3 (6,2%)	1 (3,7%)	1
Fuga biliar	1 (2,1%)	1 (3,7%)	1
FPI	5 (10,4%)	1 (3,7%)	0,41
Recidiva VHC	22 (45,8%)	8 (29,6%)	0,01
Retrasplante	8 (16,7%)	1 (3,7%)	0,14
CI	3 (6,2%)	0	

## **5. DISCUSIÓN**





## 5. DISCUSIÓN

La DME constituye la principal fuente de injertos hepáticos y de mayor calidad dentro de los tipos de donación de órganos. Con la intención de aumentar el número de injertos hepáticos para trasplante, los equipos de cirujanos de TH han propuesto expandir o ampliar los criterios estándar de aceptación, denominando marginales o subóptimos a estos injertos hepáticos. Entre este tipo de hígados se incluyen fundamentalmente los procedentes de donantes de edad avanzada (>70-80 años), con macroesteatosis (>30%), donantes con hipernatremia, estancia prolongada en UCI, tiempo de isquemia fría o caliente prolongado, serología positiva para VHB o VHC, injertos hepáticos parciales procedentes de bipartición hepática (*split liver*) o reducidos.<sup>46-48,50,51</sup>

Por otro lado, a este *pool* de donantes subóptimos se añaden también los injertos hepáticos obtenidos de DMCC<sup>49,70,183,229-232</sup> o de DMCnc,<sup>42,73,190-196</sup> lo que supone un aumento importante de los hígados disponibles para TH. Los injertos de DMCnc se definen como los obtenidos de las personas que sufren una parada cardíaca presenciada fuera del hospital que se someten a maniobras infructuosas de reanimación cardiopulmonar, siendo posteriormente remitidos al hospital donde se confirma el fallecimiento, mientras que los injertos de DMCC son los que se obtienen de pacientes después de una declaración de fallecimiento por daño cerebral irreversible o fallo respiratorio una vez que se han retirado las medidas de soporte cardiorrespiratorio<sup>15</sup>. La crítica para el uso de los injertos hepáticos de DMCnc y DMCC es su asociación a una mayor incidencia de pérdida del injerto y morbilidad como consecuencia de la CI inherente a dicho tipo de donantes.<sup>186</sup> Así, la CI puede dar lugar a EBNA intrahepáticas, abscesos hepáticos e incluso necrosis hepática.<sup>183</sup> La utilización de injertos de DMCC se asocia a una mayor incidencia de complicaciones biliares,<sup>114,178,233</sup> siendo especialmente graves las EBNA.<sup>49,177,229</sup> La gravedad de las EBNA está justificada por su eventual

localización múltiple en el árbol biliar, incluso a nivel intrahepático, y frecuentemente resistentes al tratamiento. Un estudio previo, realizado de una serie de TH con injertos de DME, refiere que >80% de los casos de EBNA se localizan alrededor o debajo de la confluencia biliar y <10% se encuentran en las ramas periféricas de la vía biliar intrahepática.<sup>155</sup> El periodo desde la parada circulatoria hasta el clampaje intraoperatorio del donante, momento en que se inicia la preservación de órganos, constituye el mayor factor de riesgo para el desarrollo de EBNA en los receptores de hígados de DMCc.<sup>183</sup> Debido a este tiempo de isquemia prolongado se produce una lesión de isquemia que implica un mayor factor de riesgo para el desarrollo de las complicaciones biliares. En el proceso de DMCc, el bajo flujo durante el periodo de hipotensión después de la extubación traqueal y ausencia de flujo sanguíneo durante el periodo transcurrido entre la parada cardiaca y la extracción de órganos va a dar lugar a la formación de microtrombos que obstruyen los capilares y limitan la perfusión hepática.<sup>234</sup>

La incidencia y la gravedad de las estenosis biliares pueden ser incluso mayores en receptores de DMCnc en comparación con las que se presentan en DMCc debido a los periodos de isquemia más prolongados en la DMCnc.<sup>107</sup>

A pesar de los importantes avances en TH, fundamentalmente en lo referente a extracción y preservación de órganos, técnicas quirúrgicas, manejo pos-TH e inmunosupresión, la incidencia de las complicaciones biliares ha permanecido estable en los últimos 5 años, constituyendo el talón de Aquiles del TH por asociarse también a una elevada morbi-mortalidad y altos costes por su prolongada hospitalización y utilización de pruebas diagnósticas y terapéuticas para su resolución. Se han depositado muchas esperanzas en la disminución de la incidencia de complicaciones biliares con la utilización de las máquinas de perfusión normotérmica (MPN) *ex situ*. Así, en un estudio multicéntrico reciente, donde comparan un grupo de pacientes trasplantados con injertos hepáticos mantenidos con MPN *ex situ* frente a otro grupo de pacientes trasplantados con

injertos mantenidos con enfriamiento estático, la tasa de lesiones biliares isquémicas fue del 11% en el grupo de MPN frente al 26% en el grupo de enfriamiento estático, mientras que la tasa de complicaciones biliares anastomóticas fue del 48% en el primer grupo y del 58% en el segundo.<sup>235</sup> Aunque las MPN parecen ofrecer una reducción de las LIR hepáticas, no está claro que puedan reducir la incidencia de complicaciones biliares o de pérdida del injerto entre los receptores de hígados procedentes de DMCC.<sup>70</sup> En un metaanálisis reciente, las máquinas de perfusión han demostrado mejores resultados que los conseguidos con el método de almacenamiento frío estático en cuanto a la disfunción precoz del injerto y niveles de AST pos-TH; sin embargo, solamente las máquinas de perfusión hipotérmica han conseguido disminuir el nivel de bilirrubina y la incidencia de estenosis biliares en comparación con el almacenamiento en frío del injerto.<sup>236</sup>

Hasta ahora, sin utilización de MPN, la realidad es que la incidencia global de CB es del 9-25% entre los receptores de hígados procedentes de DME,<sup>89,114,177,230,237-240</sup> del 5-36% entre los receptores de injertos de DMCC<sup>106,114,115,177,219,229,233,237-240</sup> y entre 12-41,7% entre los receptores de hígados de DMCCnc.<sup>136,190-192</sup>

Si nos remitimos a la localización de las CB, las EBNA presentan una incidencia entre el 2,5-34% en los receptores de hígados de DMCC y entre 0-7,9% en receptores de hígados de DME,<sup>114,174,183,229,231,241</sup> mientras que la incidencia entre los receptores de injertos hepáticos de DMCCnc es entre 8-25%.<sup>191,192</sup> La utilización de hígados de DMCCnc se asocia a un alto riesgo de EBNA debido fundamentalmente al factor de riesgo que supone la suma de varios periodos de isquemia, como el tiempo inicial impreciso de parada cardíaca (debe ser <15 minutos), tiempo de RCP extrahospitalaria, periodo largo de cardiocompresión, TIF y TIC del receptor,<sup>107</sup> mientras que los injertos de DMCC están expuestos a un riesgo EBNA por la extubación traqueal del donantes y por un adicional TIC del donante <30 minutos añadido al TIF y TIC del receptor.<sup>183</sup> Por otro lado, aunque en publicaciones previas comparando TH de injertos hepáticos de DME con TH de injertos

de DMCnc no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente al año (>80% en ambos grupos), la supervivencia del injerto al año sí ha sido significativamente menor entre los receptores de hígados de DMCnc (rango: 55-70%).<sup>107,136,190,191</sup> Otros factores de riesgo independientemente relacionados con las CB pos-TH son: utilización de injertos hepáticos de DMCc y DMCnc, donantes de edad avanzada (>70-80 años), donantes obesos de >100 kg, macroesteatosis hepática del donante >25-30%, edad del receptor >60 años, hepatopatía colestásica, Child-Pugh C, MELD con puntuación alta, preservación de injerto hepático con soluciones viscosas como la de Belzer, utilización de injertos de bipartición (*split*), TIF >8-10 horas, TIC del donante >30 minutos (en injertos de DMCc) y realización de una derivación hepático-yeyunal en Y de Roux.<sup>132,174,177,229,230,233,237</sup> Las enfermedades de carácter autoinmune del receptor, como la colangitis esclerosante primaria o la hepatitis autoinmune se han asociado a una más alta incidencia de EBNA.<sup>242</sup> Las sales biliares endógenas pueden jugar un papel adicional en la patogénesis de la lesión del conducto biliar después del TH. Asimismo, las sales biliares hidrófobas tienen un efecto directo sobre los colangiocitos (epitelio biliar) que pueden contribuir a la lesión pos-isquémica del epitelio biliar.<sup>138</sup> La oxigenación de los colangiocitos es totalmente dependiente de la arteria hepática, en contraste con los hepatocitos que están oxigenados por la arteria hepática y por la vena porta.<sup>140</sup> Por tanto, la lesión de la microvascularización peribiliar se ha observado que juega un importante papel en el desarrollo de las EBNA pos-TH.<sup>243</sup>

En un estudio multicéntrico español reciente, se ha demostrado que mediante el uso *posmortem* de la PRN, frente a la extracción super rápida en DMCc, se han conseguido reducir la tasa global de CB (8% versus 31%) y EBNA o lesiones biliares de isquemia (2% versus 13%), así como la tasa de pérdida del injerto (11% versus 24%).<sup>70</sup> Las EBNA de localización intrahepática se consideran las más graves por estar asociadas a un aumento del riesgo de fallo del injerto.<sup>49</sup>

En nuestro estudio, después de excluir 3 casos de TAH y 6 casos de FPI, la incidencia global de CB ha sido del 34,8% (23 pacientes sobre 66 que constituyen la muestra de estudio). El motivo de la exclusión de los pacientes que presentaron TAH es que ésta se puede asociar también a CB,<sup>136,242</sup> pudiendo confundirse con la verdadera incidencia de CB asociada a la isquemia intrínseca que padece el injerto hepático de DMCnc. Los pacientes que presentaron FPI lógicamente se excluyeron, ya que en un plazo de 10 días (tiempo máximo para realizar un trasplante) no les da tiempo a desarrollar una CB. Las CB más frecuentes fueron las EBNA (18,1%; 12 pacientes), seguidas de EBA (9,1%; 6 pacientes) y EBM (5,8%; 4 pacientes), realizándose el diagnóstico entre 30-813 días pos-TH.

Es importante señalar que la incidencia global de CB ha descendido significativamente en los últimos 5 años en comparación con los 6 primeros años (39,6% versus 14,8%;  $p=0,03$ ). Si nos centramos en la tasa de EBNA, el descenso sigue siendo también significativo en el segundo periodo (22,9% en el primero frente al 3,7% en el segundo;  $p=0,04$ ). Algo similar ha sucedido con la tasa de FPI, aunque en el caso de esta complicación el descenso no ha llegado a ser estadísticamente significativo (10,4% versus 3,7%), lo cual atribuimos a una más estricta selección de los donantes y receptores y manejo perioperatorio.<sup>107</sup> La curva de aprendizaje ha sido fundamental en la mejora de resultados con la utilización de estos complejos injertos de DMCnc.

Solamente se ha publicado un estudio de TH con DMCnc que haya analizado en detalle las CB asociadas a este tipo de donantes.<sup>136</sup> Así, en la comparación entre receptores de injertos de DME con DMCnc, en un análisis multivariable, estos autores concluyen que solo la TAH y el uso de injertos hepáticos de DMCnc constituyen factores de riesgo para el desarrollo de EBNA, no influyendo, por otro lado, el tiempo de parada circulatoria y el TIF y TIC.

En nuestro análisis comparativo entre los pacientes con CB versus no-CB, no hallamos diferencias significativas en relación a las variables del donante. La cirrosis por VHC y el CHC fueron las indicaciones significativamente más frecuentes en el grupo de no-CB, mientras que, contrariamente, la puntuación MELD fue significativamente más alta en el grupo de CB. La baja puntuación MELD (sin aplicar los puntos adicionales del CHC) de nuestro estudio refleja la utilización de estos injertos subóptimos, procedentes de DMCnc, con preferencia en pacientes con CHC que presentan una aceptable función hepática y, por tanto, son capaces de soportar la sobrecarga inherente a los injertos de DMCnc (alteración funcional por lesión de isquemia). Se ha referido que los pacientes con CHC son candidatos ideales para TH con injertos de DMCc debido a la potencialmente más fácil hepatectomía y menor incidencia de complicaciones intraoperatorias.<sup>188</sup> Asimismo, la utilización de injertos de DMCnc confiere una importante ventaja para los receptores con CHC, ya que el tiempo de espera es significativamente menor con respecto a los pacientes con TH con injertos de DME.<sup>107,191</sup> Por otro lado, una serie multicéntrica francesa ha utilizado los injertos hepáticos de DMCnc casi exclusivamente en todos sus pacientes con CHC (90% de la serie), estando además el 46% de los pacientes fuera de los criterios de Milán.<sup>191</sup> Por tanto, según varias series de DMCnc, la mayoría de los receptores de estos injertos hepáticos tienen MELD con baja puntuación y el CHC es la principal indicación para implantarles un injerto de DMCnc.<sup>107,91,192</sup> En nuestro análisis multivariable de regresión de Cox, la puntuación MELD no influyó sobre el desarrollo de las CB. Al comparar entre los grupos de CB y no-CB las variables perioperatorias y complicaciones pos-TH (rechazo agudo o crónico, infecciones, complicaciones renales, estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad posoperatoria) no hallamos diferencias significativas.

Al comparar la supervivencia del paciente y del injerto entre los grupos no se observaron diferencias significativas. Así, la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue

del 91,3%, 69,6% y 65,2%, respectivamente, en el grupo de CB frente al 77,8%, 72,9% y 72,9%, respectivamente, en el grupo no-CB ( $p=0,89$ ). La supervivencia del injerto durante los mismos periodos fue del 78,3%, 60,9% y 56,5%, respectivamente, en los pacientes con CB frente al 77,8%, 72,9% y 72,9%, respectivamente, en el grupo no-CB ( $p=0,38$ ).

Si comparamos la supervivencia del paciente y del injerto entre los pacientes que desarrollaron CI (grupo de CB), es decir las CB más graves por su localización y, por tanto, más difíciles de tratar (EBNA y EBM), con los del grupo no-CB, tampoco hallamos diferencias significativas. Además, en el análisis multivariable no se encontró ningún factor de riesgo sobre el desarrollo de CB.

Durante un periodo mínimo de seguimiento de 24 meses, 7 (30,4%) pacientes fallecieron en el grupo de CB (2 por sepsis biliar, 1 por aspergilosis cerebral, 1 por linfoma, 1 por cáncer de esófago, 1 por recidiva de CHC y 1 por recidiva de VHC) y 11 (25,6%) en el grupo no-CB (4 por recidiva del VHC, 2 por recidiva del CHC, 2 por infección respiratoria, 1 por aspergilosis invasiva, 1 por infarto cerebral y 1 por infarto de miocardio). Como podemos observar la mayoría de los éxitus fueron por tumores (recidiva del CHC o tumores *de novo*), recidiva de VHC e infecciones, siendo las CB las causas de fallecimiento en solo 2 pacientes. Hemos observado que la tasa de recidiva de la infección por VHC ha sido significativamente más alta en el primer periodo del estudio (45,8% en el primero frente a 29,6% en el segundo;  $p=0,01$ ), hecho que atribuimos al tratamiento con los antivirales de acción directa en algunos pacientes del segundo periodo.

La mayoría de los casos de CB pos-TH suelen diagnosticarse durante el primer año del TH.<sup>114,244</sup> En el presente estudio, nosotros hemos observado un patrón similar: mediana de 85, 103 y 113 días pos-TH, respectivamente, para las EBNA, EBA y EBM. Por otro lado, las EBNA se pueden presentar como formas precoces o tardías. En receptores de injertos hepáticos de DMCC, las EBNA de presentación precoz son las relacionadas con la isquemia, mientras que las de inicio tardío suelen tener un mecanismo

patogénico inmunológico.<sup>155</sup> Por tanto, para investigar la verdadera incidencia de las CB es crucial tener un seguimiento prolongado de los pacientes trasplantados, en nuestro caso un mínimo de 24 meses. Así, uno de nuestros pacientes se diagnosticó de CB a los 432 días del TH.

Casi todos los estudios hasta ahora publicados sobre CB pos-TH comparan los receptores trasplantados con injertos hepáticos procedentes de DME con los receptores trasplantados con DMCC. En estos estudios se han observado 3 mecanismos interconectados entre sí que intervienen en el desarrollo de EBNA: TIF y TIC/LIR, inducción de la lesión por sales biliares citotóxicas debida al lavado inadecuado de la bilis en el proceso de extracción del injerto y lesión de origen inmune (incompatibilidad ABO).<sup>138,139</sup> Por otro lado, el lavado insuficiente del plexo capilar peribiliar, el tiempo prolongado de TIC del donante >30 minutos (en DMCC), el TIC prolongado del receptor, el TIF >8-10 horas y la utilización de una hepático-yeyunostomía en Y de Roux como técnica de reconstrucción biliar<sup>49</sup> pueden contribuir al desarrollo de EBNA en receptores de injertos hepáticos de DMCC.<sup>132,138,170,177,237</sup> En el presente trabajo no hemos observado diferencias significativas entre el grupo de CB y no-CB con respecto al TIC, TIF y transfusión de hemoderivados, aunque los valores fueron más altos en el grupo de CB. Cuando se utilizan injertos hepáticos de DMCC, los anteriores factores contribuyen al desarrollo de CB según varios autores<sup>114,132,174,183</sup> y, aunque no se observa una diferencia estadística significativa que lo confirme, quizás la suma de todos esos factores de riesgo puede contribuir al desarrollo de las CB.

El lavado incompleto del plexo peribiliar, durante el proceso de extracción de órganos, se ha relacionado con la utilización de soluciones de preservación de alta viscosidad como la de Belzer en comparación con otras de menor viscosidad como la de histidina-triptófano-ketoglutarato,<sup>132</sup> Celsior o IGL. Por este motivo, actualmente se recomiendan las soluciones de preservación de baja viscosidad, debido a la menor



incidencia de CI cuando éstas se utilizan.<sup>132,244</sup> Con la finalidad de mejorar la vascularización peribiliar, desde hace más de 15 años utilizamos la solución de Celsior, de baja viscosidad, en todos nuestros trasplantes. No utilizamos otras medidas, descritas como probablemente preventivas de las CB, como el lavado de la arteria hepática o la administración de activador del plasminógeno tisular.

En nuestro estudio, el diagnóstico de sospecha de CB se realizó por la presencia del perfil hepático colangitis (ictericia, fiebre, dolor en hipocondrio derecho) y realización de ecodoppler, siendo confirmada mediante una colangio-RMN, que presenta una sensibilidad diagnóstica entre el 93-100% en la detección de estenosis biliares.<sup>183, 245</sup>

El tratamiento intervencionista se indica en pacientes sintomáticos o en los que presentan enfermedad hepática colestásica,<sup>170,229</sup> iniciándose preferentemente mediante dilataciones repetidas de la vía biliar con balón, a través de una CTPH, como ha sucedido en la mayoría de nuestras CB (21 pacientes). Alternativamente puede utilizarse una CPRE para realizar la dilatación de la estenosis y colocación posterior de una prótesis,<sup>79</sup> terapia aplicada a 3 de nuestros pacientes. La elección de una dilatación por CPRE o CTPH va a estar determinada por la pericia de los especialistas de cada centro, eligiéndose, por supuesto, la que mejores resultados aporte.

En los casos de fracaso de los tratamientos más conservadores como la dilatación por CPRE o CTPH, la hepático-yeyunostomía en Y de Roux es la técnica de elección para casos de EBA y EBNA de localización en la confluencia biliar o en EBM, realizada en 6 de nuestros pacientes. El único caso de fuga biliar de nuestra serie, diagnosticado a los 15 días del TH, fue reintervenido colocando un tubo de Kehr en el orificio fistuloso que fue retirado al cabo de 4 meses.

En series de DMCC, se ha reportado que las CB complejas van a requerir un manejo crónico durante largos periodos de tiempo<sup>233</sup> mediante procedimientos endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos, los cuales van a repercutir sobre una mayor estancia

hospitalaria, consumo de recursos y deterioro de la calidad de vida.<sup>91,231</sup> El retrasplante en pacientes con TH de injertos obtenidos de DMCc se ha indicado en casos de estenosis bilaterales multifocales o necrosis difusa de los conductos biliares<sup>89,114,</sup> o después de fracaso de los procedimientos endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos referidos. Según diferentes series, la tasa de retrasplante, entre los pacientes con TH utilizando injertos de DMCc que posteriormente desarrollan EBNA, oscila entre 6,1-45,8%,<sup>114,183,229,231</sup> mientras que entre los trasplantados con injertos hepáticos de DMCnc la tasa de retrasplante, también por EBNA, se halla entre 8,8-18,5%.<sup>136,190</sup> En la presente serie, 16 (24,2%) pacientes desarrollaron EBNA o EBM; sin embargo, solo 3 (4,5%) pacientes requirieron un retrasplante debido al deterioro clínico o al fracaso de las dilataciones de las estenosis biliares frente a ningún caso en el grupo de no-CB.

Entre las limitaciones de este trabajo consideramos que se trata de un estudio retrospectivo con tamaño corto de la muestra, a pesar de tratarse de la serie más larga de las hasta ahora publicadas. No obstante, reunir esta experiencia ha constituido un trabajo muy arduo, donde han colaborado multitud de especialistas dentro y fuera del hospital. Quizás, con una muestra más numerosa de pacientes, o con la realización futura de un estudio multicéntrico, difícil en el momento actual, puedan extraerse más datos para mejorar los resultados en cuanto a la utilización de DMCnc.

## **6. CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES

Del estudio comparativo entre 2 grupos de pacientes que presentaron o no complicaciones biliares, trasplantados de hígado con injertos procedentes de donantes de muerte circulatoria no controlada, se concluye que:

- 1) La incidencia global de complicaciones biliares fue del 34,8% (23 pacientes)
- 2) La supervivencia del paciente y del injerto fueron más altas en los pacientes que no presentaron complicaciones biliares, aunque la diferencia no fue significativa.
- 3) En el análisis multivariante no se identificaron factores de riesgo sobre la tasa global de complicaciones biliares o, más específicamente, sobre las complicaciones biliares relacionadas con la colangiopatía isquémica (estenosis no anastomóticas o mixtas).
- 4) Las complicaciones se trataron en la mayoría de los pacientes mediante CTPH, CPRE o hepático-yeyunostomía en Y de Roux.
- 5) El retrasplante sólo fue necesario en 3 casos, debido al fallo de las dilataciones biliares y deterioro del estado del paciente.
- 6) Se obtuvieron mejores resultados en el segundo periodo de este estudio (últimos 5 años), debido a la curva de aprendizaje, teniendo en cuenta la mejor selección del donante y receptor y manejo perioperatorio.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**





## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Zarrinpar, Ali; Busuttil, Ronald W. Liver transplantation: past, present and future". *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10: 434-440.
- 2) Groth CG. Forty Years of Liver Transplantation: Personal Recollections. *Transplant Proc* 2008; 40:1127-1129.
- 3) Starzl TE. History of Clinical Transplantation. *World J Surg* 2000; 24:759–782.
- 4) Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 314:1033-1036.
- 5) Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:223-230.
- 6) Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, et al. Analysis of liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4:47S-49S.
- 7) European Association for the Study of the Liver [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu). EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433-485.
- 8) Szilágyi ÁL, Mátrai P, Hegyi P, Tuboly E, Pécz D, Garami A, et al. Compared efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: Meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24:1812-1824
- 9) Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 257:800-806.
- 10) Martins PN, Movahedi B, Bozorgzadeh A. Liver Transplantation for Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases: A Paradigm Change? *Ann Surg* 2015; 262:e12

- 11) Klintmalm GB, Nashan B. The Role of mTOR Inhibitors in Liver Transplantation: Reviewing the Evidence. *J Transplant* 2014; 2014:8454.
- 12) Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante hepático España 2018; 1–97. [www.ont.es](http://www.ont.es)
- 13) Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Consensus document on indications for liver transplantation, 2002. Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:355-375
- 14) Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, ISBN: 978-92-4-156545-5.
- 15) Fung J, Cheung C, Chan S, Yuen M, Chok KSH, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 141:1212–1219.
- 16) Michielsen P, Francque S, van Dongen J. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005;3:27.
- 17) Little EC, Berenguer M. The New Era of Hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2017; 21:421-434.
- 18) Burra P, Zanetto A, Germani G. Liver transplantation for alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2018; 10:46-62.
- 19) Lucey, MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2011; 17:751-759.
- 20) Weinrieb, RM, Horn, DH, Lynch, KG, Lucey, MR. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17:539- 547.

- 21) Di Martini A, Dew MA, Day N, Fitzgerald MG, Jones BL, De Vera ME, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10:230-231.
- 22) Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018; 68:349-360.
- 23) Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:328-349.
- 24) Vanwagner LB, Manali B, S. TH, Joe F, Lisa A, E. RM. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology* 2012; 56:1741-1750.
- 25) Gitto S, Vukotic R, Vitale G, Pirillo M, Villa E, Andreone P. Non-alcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2016;48:587-591.
- 26) World Health Organization. Cancer. /www.who.int/mediacentre/
- 27) Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28:441-449.
- 28) Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-1314.
- 29) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
- 30) Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017; 11:317–370.

- 31) Lei J-Y, Wang W-T, Yan L-N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: A single center analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19:6077–6083.
- 32) Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:203-217.
- 33) Borel, JF. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 433-437.
- 34) Ojo, AO, Held, PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349:931–940.
- 35) Starzl, TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, and Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;2(8670): 1000–1004.
- 36) Sass DA, Doyle AM. Liver and kidney transplantation: A half-century historical perspective. *Med Clin North Am* 2016; 100:435-448.
- 37) Jiménez-Romero, C, Manrique A, Marqués E, Calvo J, Sesma AG, Cambra F, et al. Switching to sirolimus monotherapy for de novo tumors after liver transplantation. A preliminary experience. *Hepato-Gastroenterology* 2011;58:115–121.
- 38) Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation* 1995; 59:197–203.
- 39) Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, Englesbe MJ, Delmonico FL. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg* 2006; 244: 555-562.

- 40) Lee DD, Singh A, Burns JM, Perry DK, Nguyen JH, Taner CB. Early allograft dysfunction in liver transplantation with donation after cardiac death donors results in inferior survival. *Liver Transpl* 2014; 20:1447-1453.
- 41) Memoria de Actividad de trasplante hepático de la ONT 2014. [www.ont.es](http://www.ont.es)
- 42) Koostra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27:2893.
- 43) Kootstra G, Kievit JK, Heineman E. The non heart-beating donor. *Br Med Bull* 1997; 53:844–853.
- 44) Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa K, Azhtar M, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016; 26:749- 759.
- 45) Chamorro C, Romera MA. Capítulo 2. Donación de órganos. Muerte cerebral. Introducción al trasplante de órganos y Tejidos. Tile Von SL. Madrid, 2009; pag: 38-62.
- 46) Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after ortho- topic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829-938.
- 47) Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9:651–663.
- 48) Jiménez-Romero C, Caso O, Cambra F, Justo I, Alegre C, Manrique A, et al. Using old liver grafts for liver transplantation: Where are the limits? *World J Gastroenterol* 2014; 21:10691-10702.
- 49) Goldberg DS, Karp SJ, McCauley ME, Markmann JF, Croome KP, Taner CB, et al. Interpreting outcomes in DCDD liver transplantation: First report of the multicenter IDOL consortium. *Transplantation* 2017; 101:1067-1073.

- 50) Ureña MA, Ruiz-Delgado FC, González EM, Seguro CL, Romero CJ, García IG, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998; 30:3288-3291.
- 51) Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg* 2003; 238:496-505.
- 52) Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK, Bleck TP, Heard SO, Medina J, et al. Report of a national conference on donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2006; 6:281-291.
- 53) Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien P-A, Porte RJ, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transplant* 2008; 14:1694-1707.
- 54) Ceresa CDL, Nasralla D, Jassem W. Normothermic machine preservation of the liver: state of the art. *Curr Transplant Reports* 2018; 5:104-110.
- 55) Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the Model for End-Stage Liver Disease score of the recipient? *Transplantation* 2006; 82:1653–7.
- 56) Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6:783-790.
- 57) Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: A decision analysis. *Liver Transplant* 2004; 10:1468-1475.
- 58) Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los

órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. BOE 2012;(313, 29 de diciembre):89315-89348.

- 59) Donation after circulatory death in Spain: Current situation and recommendations. National Consensus Document. 2012. [http://www.ont.es/infesp/Paginas/Documentos de Consenso. aspx](http://www.ont.es/infesp/Paginas/Documentos%20de%20Consenso.aspx).
- 60) Detry O, Le Dinh H, Noterdaemer T, De Roover A, Honoré P, Squifflet JP, et al. Categories of donation after cardiocirculatory death. Transplant Proc 2012; 44:1189-1195.
- 61) Wall SP, Kaufman BJ, Gilbert AJ, Yushkov Y, Goldstein M, Rivera JE, et al. Derivation of the uncontrolled donation after circulatory determination of death protocol for New York City. Am J Transplant 2011; 11:1417-1426.
- 62) Bray JG Jr. The Lazarus phenomenon revisited. Anesthesiology 1993; 78:991
- 63) Hornby K, Hornby L, Shemie S. A systematic review of autoresuscitation after cardiac arrest. Crit Care Med 2010; 38: 1246-1253.
- 64) Eren EA, Latchana N, Beal E, Hayes D Jr, Whitson B, Black SM. Donations after circulatory death in liver transplant. Exp Clin Transplant 2016;14:463–470
- 65) van Rijn R, van den Berg AP, Erdmann JI, Heaton N, van Hoek B, de Jonge J, et al. Study protocol for a multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of end-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion with static cold storage in preventing non-anastomotic biliary strictures after transplantation of liver grafts donated after circulatory death: DHOPE-DCD trial. BMC Gastroenterol 2019; 19:40.
- 66) Abradelo de Usera M, Blasi Ibáñez A, Fundora Suárez Y, Fondevila Campo C, Gómez Gutiérrez M, Sánchez Turrión V. Protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada. ONT. Organ Nac Traspl. 2015; 1–51.

- 67) Hessheimer AJ, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Abdominal regional in-situ perfusion in donation after circulatory determination of death donors. *Curr Opin Organ Transplant* 2016; 21:322-328.
- 68) Starzl TE, Miller C, Broznick B, et al. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:343-348.
- 69) Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al. Normothermic regional perfusión vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2019; 70:658-665
- 70) Hessheimer A, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2019; 70:658-665.
- 71) Quintela J, Gala B, Baamonde I, Fernández C, Aguirrezabalaga J, Otero A, et al. Long-term results for liver transplantation from non – heart-beating donors maintained with chest and abdominal compression-decompression. *Transplant Proc* 2005;37:3857-3858
- 72) Jadlowiec CC, Taner, T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4438-4445.
- 73) Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: Novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 2007; 7:1849-1855.
- 74) Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of liver transplant registrants and recipients: trends and impact on waitlist outcomes, post-transplantation outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterology* 2016; 150:441-453.



- 75) Abradelo M, Fondevila C, Ordorica PR, Blanco G, Briceño J, Charco R, et al. IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) 2012. Trasplante hepático con injertos no convencionales: bipartición hepática (split) y donante en asistolia. *Cir Esp* 2014; 92:157–167.
- 76) Hessheimer AJ, Fondevila C. Liver perfusion devices: how close are we to widespread application? *Curr Opin Organ Transplant* 2017; 22:105-111.
- 77) Van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl* 2018;24: 655-664.
- 78) Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:487-496.
- 79) Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008; 14:759-769.
- 80) Scatton O, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvanet A, Boudjema K, et al. Randomized trial of choledochocholedo-chostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001; 233:432-437.
- 81) Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:831-838.
- 82) Yazumi S, Yoshimoto T, Hisatsune H, Hasegawa K, Kida M, Tada S, et al. Endoscopic treatment of biliary complications after right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct biliary anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:502-510.

- 83) Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, Ohdan H, Fudaba Y, Amano H, et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg* 2007; 31:2222-2229.
- 84) Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Dooley JS, et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg* 1999; 86: 447-452.
- 85) Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C, Zhou X, Zhang C. Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9:529-538.
- 86) Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Radtke A, Molmenti EP, Goumas K, Mylona S, et al. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation* 2009; 87:1672-1680.
- 87) Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 250: 766–771
- 88) Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MM, D'Alessandro A. et al. ASTS Standards on Organ Transplantation Committee. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 2004–2011.
- 89) Lee HW, Suh KS, Shin WY, Cho EH, Yi NJ, Lee JM, et al. Classification and prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13:1736–1742.
- 90) Kochhar, G., Parungao, J.M, Hanouneh, I.A. Parsi, M.A. Biliary complications following liver transplantation *World J Gastroenterol* 2013;19: 2841-2846.

- 91) Lerut, J. Biliary tract complications and its prevention. *Liver Transpl* 2015; 21:S20–S23.
- 92) Buczkowski AK, Schaeffer DF, Kim PT, Ho SG, Yoshida EM, Steinbrecher UP, et al. Spatulated end-to-end bile duct reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21:7-12.
- 93) Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Kiuchi T, et al. Biliary reconstruction in right lobe living- donor liver transplantation: comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann Surg* 2006; 243:559-566.
- 94) Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Smail A, Veilhan LA, et al. Adult to adult living-related liver transplantation. The Paul-Brousse Hospital preliminary experience. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:773- 775
- 95) Castaldo ET, Pinson CW, Feurer ID, Wright JK, Gorden DL, Kelly BS, et al. Continuous versus interrupted suture for end- to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. *Liver Transpl* 2007; 13:234-238.
- 96) Ishiko T, Egawa H, Kasahara M, Nakamura T, Oike F, Kaihara S, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation utilizing right lobe graft. *Ann Surg* 2002; 236:235-240.
- 97) Lee KW, Joh JW, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Lee HH, et al. High hilar dissection: new technique to reduce biliary complication in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:1158-1162.
- 98) Kawachi S, Shimazu M, Wakabayashi G, Hoshino K, Tanabe M, Yoshida M, et al. Biliary complications in adult living donor liver transplantation with duct-to-duct hepaticocholedochostomy or Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary reconstruction. *Surgery* 2002;132:48-56

- 99) Inomoto T, Nishizawa F, Sasaki H, Terajima H, Shirakata Y, Miyamoto S, et al. Experiences of 120 microsurgical reconstructions of hepatic artery in living related liver transplantation. *Surgery* 1996; 119:20-26.
- 100) Inomoto T, Nishizawa F, Sasaki H, Terajima H, Shirakata Y, Miyamoto S, et al. Hepatic artery thrombosis in living related liver transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1443-1446.
- 101) Yan L, Li B, Zeng Y, Wen T, Zhao J, Wang W, et al. Introduction of microsurgical technique to biliary reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39:1513-1516.
- 102) Lee SG. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: A review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant* 2015; 15:17-38.
- 103) Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant* 2010; 16:943–949.
- 104) Takaya S, Doyle H, Todo HS, Irish W, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation *Transplant Proc* 1995; 27:1862–1867.
- 105) Henley KS, Lucey MR, Normolle DP, Merion RM, McLaren ID, Crider BA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of prostaglandin E1 in liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21:366-372.
- 106) Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation* 2003; 75:1659–663.
- 107) Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Caso O, Marcacuzco A, García-Sesma, et al. Liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory

- death: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2019; 103:2497-2505.
- 108) Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang N. Outcomes of controlled donation after cardiac death compared with donation after brain death in liver transplantation: a systematic review and metaanalysis. *Transplant Proc* 2018; 50:33-41
- 109) Casillas-Ramírez A, Mosbah B, Franco-Gou R, Rimola A, Roselló-Catafau J, Peralta C. Síndrome de isquemia-reperfusión asociado al trasplante hepático: una visión actualizada. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:306-313
- 110) Sánchez-Bueno F, Robles R, Ramírez P, Acosta F, Rodríguez JM, Lujan J, et al. Hepatic artery complications after liver transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8:399-404.
- 111) Oh ChK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 71:767-772.
- 112) Justo I, Jiménez-Romero C, Manrique A, Caso O, Calvo J, Cambra F, et al. Management and outcome of liver abscesses after liver transplantation. *World J Surg* 2018; 42:3341-3349.
- 113) Tzakis AG, Kirkegaard P, Pinna AD, Jovine E, Misiakos EP, Maziotti A, et al. Liver transplantation with cavoportal hemitransposition in the presence of diffuse portal vein thrombosis. *Transplantation* 1998; 65:619-624.
- 114) Foley DP, Fernandez LA, Leverson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg* 2011; 253:817–825.

- 115) O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Ewen MH. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int* 2014; 27:1159–1174.
- 116) Marujo WC, Langnas AN, Wood RP, Stratta RJ, Li S, Shaw BW. Vascular complications following orthotopic liver transplantation: outcome and the necessity of urgent revascularization. *Transplant Proc* 1991; 23:1484-1486.
- 117) Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplan* 2013; 13:253-265.
- 118) Villa NA, Harrison ME. Management of biliary strictures after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 11:316–328.
- 119) Thethy S, Thomson BNj, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18:647-653.
- 120) Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12:726-735.
- 121) Sawyer RG, Punch JD. Incidence and management of biliary complications after 291 liver transplants following the introduction of transcystic stenting. *Transplantation* 1998; 66:1201-1207.
- 122) O'Connor TP, Lewis D, Jenkins RL. Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg* 1995; 130:312.
- 123) Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37:857-863.

- 124) Londoño MC, Balderramo D, Cárdenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008; 14:493-497.
- 125) Park JS, Kim MH, Lee SK, Seo DW, Lee SS, Han J, et al. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:78-85.
- 126) Schwartz DA, Petersen BT, Poterucha JJ, Gostout CJ. Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:169-174.
- 127) Holt AP, Thorburn D, Mirza D, Gunson B, Wong T, Haydon G. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 857-863
- 128) Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver* 2011; 5:133-142.
- 129) Sutcliffe R, Maguire D, Muñoz A, Portman B, O'Grady J, Bowles M, et al. Bile duct strictures after adult liver transplantation: a role for biliary reconstructive surgery? *Liver Transplant* 2004; 10: 928–934.
- 130) Morelli G, Fazel A, Judah J, Pan JJ, Forsmark C, Draganov P. Rapid-sequence endoscopic management of posttransplant anastomotic biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:879-885.
- 131) Gomez R, Moreno E, Castellón C, González-Pinto I, Loinaz C, García I. Choledochocholedochostomy conversion to hepaticojejunostomy due to biliary obstruction in liver transplantation. *World J Surg* 2001; 25: 1308-1312.

- 132) Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23:14-22.
- 133) Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transplant* 2011; 17:428-435.
- 134) Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledocho-choledochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:224-231.
- 135) Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, Long WB, Lucey MR, Olthoff K, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 55-63.
- 136) Suarez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation* 2008; 85:9–14.
- 137) Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw AS, Limburg AJ, Slooff MJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 2007; 13:725-732.
- 138) Op Den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation* 2011; 92:373-379.
- 139) Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:517-524.



- 140) Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19:209-216.
- 141) Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. *Liver Transpl* 2006; 12: 702-704.
- 142) Op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, Gouw AS, Bruinsma BG, Markmann JF, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol* 2014; 60:1172-1179.
- 143) Hessheimer AJ, Vendrell M, Muñoz J, Ruiz Á, Díaz A, Flores L, et al. Heparin but not tissue plasminogen activator improves outcomes in donation after circulatory death liver transplantation in a porcine model. *Liver Transplant* 2018; 24:665-676.
- 144) Bohorquez H, Seal JB, Cohen AJ, Kressel A, Bugeaud E, Bruce DS, et al. Safety and outcomes in 100 consecutive donation after circulatory death liver transplants using a protocol that includes thrombolytic therapy. *Am J Transplant* 2017; 17:2155-164.
- 145) Moench C., Uhrig, A , Ansgar W., Otto G. CC chemokine receptor 5Δ32 polymorphism- a risk factor for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant* 2004; 26:478-614
- 146) Hoekstra H, Porte RJ, Tian Y, Jochum W, Stieger B, Clavien PA. Bile salt toxicity aggravates cold ischemic injury of bile ducts after liver transplantation in Mdr2- mice. *Hepatology* 2006; 43: 1022–1031.
- 147) Sankary HN, McChesney L, Frye E, Cohn S, Foster P, Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic

- biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21:63-69.
- 148) Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:6159–6169.
  - 149) Detry O, Donckier V, Lucidi V, Ysebaert D, Chapelle T, Lerut J, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death donors: Initial Belgian experience 2003–2007. *Transpl Int* 2010; 23: 611–618.
  - 150) Polak WG, Porte RJ. The sequence of revascularization in liver transplantation: it does make a difference. *Liver Transpl* 2006; 12:1566 –1570.
  - 151) Schlegel A, Rougemont O, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Protective mechanisms of end- ischemic cold machine perfusion in DCD liver grafts. *J Hepatol* 2013; 58:278 - 286.
  - 152) Op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MW, Gouw AS, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant* 2013;13:1327-1335.
  - 153) Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018; 18:2005-2020.
  - 154) Boteon YL, Boteon APCS, Attard J, Wallace, L, Bhogal, Afford. Impact of machine perfusion of the liver on post-transplant biliary complications: A systematic review. *World J Transplant* 2018; 22:220-231.
  - 155) Buis CI, Verdonk RC, Jagt EJ Van Der, Hilst CS Van Der, Slooff MJH, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation, Part 1 : Radiological features and risk factors for early vs . late presentation. *Liver Transplant* 2007; 13:708-718.

- 156) Venu M, Brown RD, Lepe R, Berkes J, Cotler SJ, Benedetti E, et al. Laboratory diagnosis and non- operative management of biliary complications in living donor liver transplant patients. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:501-506.
- 157) Sharma S, Gurakar A, Camci C, Jabbour N. Avoiding pitfalls: what an endoscopist should know in liver transplantation--part II. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1386-1402.
- 158) Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, Cunningham JT, Draganov P. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 374-379.
- 159) Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2003; 23: 156-162.
- 160) Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2230-2236..
- 161) Chang JH, Lee I, Choi MG, Han SW. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22(4):1593–1606.
- 162) Memeo, R, Piardi, T, Sangiuolo, F, Sommacale, D, Pessaux, P. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; 7: 2890-2895.
- 163) Wright H, Sharma S, Gurakar A, Sebastian A, Kohli V, Jabbour N. Management of biliary stricture guided by the Spyglass Direct Visualization System in a liver transplant recipient: an innovative approach. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1201-1203.

- 164) Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: A systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int* 2011; 24: 379–392.
- 165) Shah JN, Haigh WG, Lee SP, Lucey MR, Brensinger CM, Kochman ML, et al. Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1861-1867.
- 166) Kim ES, Lee BJ, Won JY, Choi JY, Lee DK. Percutaneous transhepatic biliary drainage may serve as a successful rescue procedure in failed cases of endoscopic therapy for a post- living donor liver transplantation biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 38-46.
- 167) Parsi MA. Hemobilia: endoscopic, uroscopic, and cholangioscopic diagnosis. *Hepatology* 2010; 52: 2237-2238.
- 168) Caputo M, Piolanti M, Riccioli LA, Pazienza L, Fabbro E, Gruppioni F, et al. Nonobstructive residual mucocele of the cystic duct. Reassessment of complications in our 13 years' experience with liver transplantation. *Radiol Med* 2000; 100: 354-356.
- 169) Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2006; 6: 791-793
- 170) Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006; 82:1683–1688.
- 171) Fukumori T, Kato T, Levi D, Olson L, Nishida S, Nakamura N, et al. Use of older controlled non-heart-beating donors for liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1171–1174.

- 172) Grewal HP, Darrin WL, Nguyen J, Winston HR, Taner C, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: An analysis of a large single-center experience. *Liver Transpl* 2009;15:1028–35.
- 173) Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC., Sung RS, Campbell DA, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl* 2008; 14:73–80.
- 174) Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, Perkins JD, Bakthavatsalam R, Halldorson JB et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2008; 14:604-610.
- 175) Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger n, Shames BD, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242:724-731.
- 176) Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B, et al. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transplant* 2016; 22:1107-114.
- 177) De Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: Long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant* 2009; 9:773-781.
- 178) Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart- beating donors. *Ann Surg* 2004; 239:87-92.
- 179) Fujita S, Mizuno S, Fujikawa T, Reed AL, Kim RD, Howard RJ et al. Liver transplantation from donation after cardiac death: a single center experience. *Transplantation* 2007; 84:46-49.

- 180) Manzarbeitia CY, Ortiz JA, Jeon H, Rothstein KD, Martinez O, Araya VR, et al. Long-term outcome of controlled, non-heart-beating donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78:211-215.
- 181) Nguyen JH, Bonatti H, Dickson RC, Hewitt WR, Grewal HP, Willingham DL, et al. Long-term outcomes of donation after cardiac death liver allografts from a single center. *Clin Transplant* 2009; 23:168-173.
- 182) Croome KP, McAlister V, Adams P, Marotta P, Wall W, Hernandez-Alejandro R. Endoscopic management of biliary complications following liver transplantation after donation from cardiac death donors. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 607– 610.
- 183) Taner C, Bulatao I, Willingham D, Perry D, Sibulesky L, Pungpapong S, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transplant* 2012;18:101–112
- 184) Haring TR, Nguyen NT, Cotton RT, Guiteau JJ, Salas de Armas IA, Liu H, et al. Liver transplantation with donation after cardiac death donors: A comprehensive up- date. *J Surg Res* 2012; 178: 502–511.
- 185) Taner CB, Bulatao IG, Perry DK, Sibulesky L, Willingham DL, Kramer DJ, et al. Asystole to cross-clamp period predicts development of biliary complications in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Transpl Int* 2012; 25: 838– 846.
- 186) Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, Sonnenday CJ, Goodrich NP, Merion RM. Donation after cardiac death liver transplantation: Predictors of outcome. *Am J Transplant* 2010; 10: 2512–2519.

- 187) Hashimoto K, Eghtesad B, Gunasekaran G, Fujiki M, Aucejo FN, Kelly DM, et al. Use of tissue plasminogen activator in liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Am J Transplant* 2010; 10: 2665–2672.
- 188) Croome KP, Lee DD, Perry DK, Burns JM, Nguyen JH, Keaveny AP, et al. Comparison of longterm outcomes and quality of life in recipients of donation after cardiac death liver grafts with a propensity-matched cohort. *Liver Transplant* 2017; 23:342-351.
- 189) Kubal C, Mangus R, Fridell J, Saxena R, Rush N, Wingler M, et al. Optimization of perioperative conditions to prevent ischemic cholangiopathy in donation after circulatory death donor liver transplantation. *Transplantation* 2016; 100:1699-1704.
- 190) Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12:162–170.
- 191) Savier E, Dondero F, Vibert E, Eyraud D, Brisson H, Riou B, et al. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transplant* 2015; 21(5):631-643.
- 192) De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Botta F, Ferla F, Andorno E, et al. Liver grafts from donors after circulatory death on regional perfusion with extended warm ischemia compared with donors after brain death. *Liver Transpl* 2018; 24:1523-1535.
- 193) Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation* 2003; 76:1068-1073.
- 194) Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non

heart-beating donors: a source to increase the donor pool? *Transplant Proc* 2004; 36:747-750.

- 195) Blasi A, Hessheimer AJ, Beltrán J, Pereira A, Fernández J, Balust J, et al. Liver transplant from unexpected donation after circulatory determination of death donors: a challenge in perioperative management. *Am J Transplant* 2016;16:1901–1908.
- 196) Jiménez-Galanes S, Meneu-Díaz M, Moreno A, Pérez-Saborido B, Fundora-Suárez Y, Gimeno Calvo A, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transplant* 2009;15:1110–1118
- 197) Hessheimer AJ, Billault C, Barrou B, Fondevila C. Hypothermic or normothermic abdominal regional perfusion in high-risk donors with extended warm ischemia times: impact on outcomes? *Transpl Int* 2015; 28:700-707.
- 198) Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: Is the cutoff “60” still of relevance? *Liver Transplant* 2018; 24:352–362.
- 199) Hessheimer AJ, Cárdenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? Relevance of ischemic-type biliary lesion. *Liver Transplant* 2016; 22:1025–1033.
- 200) Gulsen MT, Girotra M, Cengiz-Seval G, Price J, Singh VK, Segev DL, et al. HTK preservative solution is associated with increased biliary complications among patients receiving DCD liver transplants: a single center experience. *Ann Transplant* 2013; 18:69-75.



- 201) Adam R, Cailliez V, Karam V. Evaluation of HTK preservation solutions in liver transplantation: a long-term propensity-based analysis of outcome from the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2017;17:585-586.
- 202) Hagness, M, Foss, S, Sørensen, DW, Syversen, T, Bakkan, PA, Dahl T, et al. Liver transplant after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: the Norwegian experience. *Transplant Proc* 2019; 51:475-478.
- 203) Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Ventoso A, Palomares I, Prieto I, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation* 2019; 103: 938-943.
- 204) Pietersen L, van Hoek B, Braat AE. Use of thrombolytic therapy in DCD liver transplantation does not seem to improve outcome. *Am J Transplant* 2018;18:1029.
- 205) Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol* 2018; 68:456-464.
- 206) Tun-Abraham ME, Wanis K, Garcia-Ochoa C, et al. Can we reduce ischemic cholangiopathy rates in donation after cardiac death liver transplantation after 10 years of practice? Canadian single-centre experience. *Can J Surg* 2019; 62:44-51.
- 207) Kusne SJ, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988;67:132-143;

- 208) Paya CV, Hermans PE, Washington JA, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:555-564.
- 209) Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21:1328-1336.
- 210) Singh N. Infectious diseases in the liver transplant recipients. *Semin Gastrointest Dis* 1998;9: 136-148.
- 211) Palomo JC, Jiménez C, Moreno E, Garcia I, Palma F, Loinaz C et al. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45:1026-1033.
- 212) Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, Cordero E, Sánchez-Turrión V, Blanes M, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl* 2008; 14:799-805.
- 213) Renz JF, Busuttil RW. Adult-to-adult living-donor liver transplantation: a critical analysis. *Semin Liver Dis* 2000;20:411-424.
- 214) Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology* 1998; 28:638-645.
- 215) Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25:658-693.
- 216) Neuberger J, Adams DH. What is the significance of acute liver allograft rejection? *J Hepatol* 1998; 29:143-150.

- 217) Boillot O, Viale JP, Gratadour P, Meeus P, Souraty P, Derf YL, et al. Reversal of early acute rejection with increased doses of tacrolimus in liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1182-1185.
- 218) Gerona S, Laudano O, Macias S, San Román E, Goldame O, Torres O, et al. Renal failure in patients with liver transplant: incidence and predisposing factors. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27:113-117.
- 219) Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Lyuksemburg V, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery* 2009; 146:543–552.
- 220) Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased- donor pool. *Ann Surg* 2008; 248:599–607.
- 221) Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2010 Annual Data Report. *Am J Transplant* 2012; 12(suppl 1):53-74.
- 222) Hong JC, Koroleff D, Xia V, Chang CM, Duarte SM, Xu J, et al. Regulated hepatic reperfusion mitigates ischemia-reperfusion injury and improves survival after prolonged liver warm ischemia: A pilot study on a novel concept of organ resuscitation in a large animal model. *J Am Coll Surg* 2012; 214:505–515.
- 223) Martin, P, Dimartini. A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice guideline by the American Association of the study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59:1144-1165.
- 224) De la Rosa G. Séptima memoria de resultados del Registro Español de Trasplante Hepático (1984-2004).

- 225) Briceño J, Ciria R, de la Mata M. Donor-recipient matching: myths and realities. *J Hepatol* 2013;58:811-820
- 226) Dindo D, Demartines N, Calvien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240:205-213.
- 227) Broering DC, Topp S, Schaefer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg* 2002; 195:648-657.
- 228) Thadani R, Pascal M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1448-1460.
- 229) Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg* 2010; 97:744–753.
- 230) Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, Wang E, Lyuksemburg V, Chang Y, et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit. *Liver Transpl* 2012;18:630-640
- 231) Doyle MBM, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu I, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg* 2015; 221:142-152.
- 232) Laing RW, Scalera I, Isaac J, Mergental H, Mirza DF, Hodson J, et al. Liver transplantation using grafts from donors after circulatory death: a propensity score-matched study from a single center. *Am J Transplant* 2016; 16:1795-1804.

- 233) Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, Dzebisashvilli N, Schnitzler M, Tuttle-Newhall JE, et al. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes. *Liver Transpl* 2014; 20:446-456.
- 234) Sibulesky L, Nguyen JH. Update of biliary strictures in liver transplants: *Transplant Proc* 2011;43: 1760-1764.
- 235) Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557:20-56.
- 236) Bellini MI, Nozdrin M, Papalois V. Machine perfusion for abdominal organ preservation: a systematic review of kidney and liver human grafts. *J Clin Med* 2019; 8:1221.
- 237) Senter-Zapata M, Khan AS, Subramanian T, Vachharajani N, Dageforde LA, Wellen JR, et al. Patient and graft survival: biliary complications after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2018; 226:484-494.
- 238) Pine JK, Aldouri A, Young AL, Davies MH, Attia M, Toogood GJ, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl* 2009; 15: 1072–1082.
- 239) DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santorini F, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg* 2011; 254:716–722.
- 240) Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 253:259-264.
- 241) Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and

hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. Arch Surg 2011; 146:683-689.

- 242) Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. Am J Transplant 2003;3:885-890
- 243) Hansen T, Hollemann D, Pitton MB, Heise M, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, et al. Histological examination and evaluation of donor bile ducts received orthotopic liver transplantation – a morphological clue to ischemic-type biliary lesion? Virchows Arch 2012; 461:41-48.
- 244) Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiha T, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. Liver Transpl 2001; 7:540-545.
- 245) Kitazono MT, Qayyum A, Yeh BM, Chard PS, Ostroff JW, Coakley FV. Magnetic resonance cholangiography of biliary strictures after liver transplantation: a prospective double-blind study. J Magn Reson Imaging 2007; 25:1168-1173.

## **8. ADENDA**







# Biliary Complications After Liver Transplantation From Uncontrolled Donors After Circulatory Death: Incidence, Management, and Outcome

Carlos Jiménez-Romero,<sup>1</sup> Alejandro Manrique,<sup>1</sup> María García-Conde,<sup>1</sup> Anisa Nutu,<sup>1</sup> Jorge Calvo,<sup>1</sup> Óscar Caso,<sup>1</sup> Alberto Marcacuzco,<sup>1</sup> Álvaro García-Sesma,<sup>1</sup> Edurne Álvaro,<sup>1</sup> Roberto Villar,<sup>2</sup> José María Aguado,<sup>3</sup> María Conde,<sup>4</sup> and Iago Justo <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of HPB Surgery and Abdominal Organ Transplantation, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Instituto de Investigación, <sup>2</sup>Department of Radiology, and <sup>3</sup>Unit of Infectious Diseases, Doce de Octubre University Hospital, Complutense University, Madrid, Spain; and <sup>4</sup>Service of General and Digestive Surgery, Lucus Augusti Hospital, Lugo, Spain

The utilization of livers from donation after uncontrolled circulatory death (uDCD) increases the availability of liver grafts, but it is associated with a higher incidence of biliary complications (BCs) and lower graft survival than those organs donated after brain death. From January 2006 to December 2016, we performed 75 orthotopic liver transplantations (OLTs) using uDCD livers. To investigate the relationship of BCs with the use of uDCD OLT, we compared patients who developed BCs (23 patients) with those who did not (non-BC group, 43 patients) after excluding cases of hepatic artery thrombosis (a known cause of BC) and primary nonfunction. The groups had similar uDCD donor maintenance, donor and recipient characteristics, and perioperative morbidity/mortality rates, but we observed a higher rate of hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus in the non-BC group. Percutaneous transhepatic biliary dilation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography dilation, Roux-en-Y hepaticojejunostomy (HJ), a T-tube, and retransplantation were used for BC management. In the BC group, 1-, 3-, and 5-year patient survival rates were 91.3%, 69.6%, and 65.2%, respectively, versus 77.8%, 72.9%, and 72.9%, respectively, in the non-BC group ( $P = 0.89$ ). However, 1-, 3-, and 5-year graft survival rates were 78.3%, 60.9%, and 56.5%, respectively, in the BC group versus 77.8%, 72.9%, and 72.9%, respectively, in the non-BC group ( $P = 0.38$ ). Multivariate analysis did not indicate independent risk factors for BC development. In conclusion, patient and graft survival rates were generally lower in patients who developed BCs but not significantly so. These complications were managed in the majority of patients through radiological dilation, endoscopic dilation, or Roux-en-Y HJ. Retransplantation is necessary in rare cases after the failure of biliary dilation or surgical procedures.

*Liver Transplantation 26 80–91 2020 AASLD.*

Received June 6, 2019; accepted September 16, 2019.

Donation after brain death (DBD) represents the highest-quality source of liver grafts. To increase the graft liver pool, liver transplantation surgeons have

proposed to expand the donor criteria to include marginal donors or extended criteria donors from DBD donation.<sup>(1-3)</sup> Additionally, the use of livers from donation after controlled circulatory death,<sup>(4-10)</sup> or, less frequently, the use of livers from donation after uncontrolled circulatory death donation<sup>(11-16)</sup> can increase the number of liver grafts available to patients in need of orthotopic liver transplantation (OLT); uDCD donors are defined as patients who suffered a witnessed cardiac arrest outside of the hospital and underwent unsuccessful cardiopulmonary resuscitation (CPR), whereas in cDCD donors, organ procurement is performed after a declaration of death in patients with irreversible brain

*Abbreviations:* ABS, anastomotic biliary stricture; BC, biliary complication; BMI, body mass index; cDCD, donation after controlled circulatory death; CI, confidence interval; CIT, cold ischemia time; CPR, cardiopulmonary resuscitation; CT, computed tomography; DBD, donation after brain death; DWIT, donor warm ischemia time; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; FFP, fresh frozen plasma; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; HAT, hepatic artery thrombosis; Hb, hemoglobin; HBV,

injury or respiratory failure from whom treatment was withdrawn.<sup>(16)</sup>

The critical drawback of the use of livers from cDCD and uDCD donors relative to livers from DBD donors is the higher incidence of biliary complications (BCs),<sup>(17-19)</sup> especially ischemic nonanastomotic biliary strictures (NABSs) due to ischemic cholangiopathy (IC).<sup>(4,9,20)</sup> A previous study using DBD donors demonstrates that more than 80% of NABSs are located around or below the biliary confluence, and <20% are found in the peripheral branches of the biliary tree.<sup>(21)</sup> The period from circulatory arrest to cross-clamp constitutes the major risk factor for the development of NABSs in recipients of cDCD livers.<sup>(22)</sup> The rate and severity of biliary strictures could be even higher in recipients of uDCD livers in comparison with recipients of cDCD livers due to longer periods of ischemia of uDCD donation.<sup>(23)</sup>

*hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HJ, hepaticojejunostomy; IC, ischemic cholangiopathy; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; MBS, mixed biliary stricture; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; MELD-Na, Model for End-Stage Liver Disease-sodium; MRIC, magnetic resonance imaging cholangiography; NABS, nonanastomotic biliary stricture; NECMO, normothermic extracorporeal membrane oxygenation; OLT, orthotopic liver transplantation; OR, odds ratio; PNF, primary nonfunction; PRBC, packed red blood cell; PTB, percutaneous transhepatic biliary; tPA, tissue plasminogen activator; uDCD, donation after uncontrolled circulatory death; US, ultrasound; WIT, warm ischemia time.*

*Address reprint requests to Carlos Jiménez-Romero, Ph.D., F.A.C.S., Unit of HPB Surgery and Abdominal Organ Transplantation, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Instituto de Investigación, Doce de Octubre University Hospital, Complutense University, 4<sup>a</sup> Planta, Carretera Andalucía Km 5.4, 28041 Madrid, Spain. Telephone: +91-3908294; FAX: +91-519271; E-mail: carlos.jimenez@inforboe.es*

*Carlos Jiménez-Romero and Iago Justo participated in the research design and in the writing of the article. Alejandro Manrique, Anisa Nutu, José María Aguado, and Edurne Álvaro participated in the performance of the research. María García-Conde participated in the data analysis and in the writing of the article. Jorge Calvo, Óscar Caso, Álvaro García-Sesma, Roberto Villar, and María Conde participated in the data analysis. Alberto Marcacuzco participated in the research design.*

*Copyright © 2019 by the American Association for the Study of Liver Diseases.*

*View this article online at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).*

*DOI 10.1002/lt.25646*

*Potential conflict of interest: Nothing to report.*

Given the scarcity of donations for OLT and the potential complications of uDCD donors, we analyzed the incidence of, management of, and outcomes for BCs after OLT using uDCD livers. To our knowledge, this retrospective study is the largest report on the use of uDCD livers.

## Patients and Methods

### STUDY POPULATION AND STUDY DESIGN

From April 1986 to December 2016, we performed a total of 1876 OLTs at our institution, and between January 2006 and December 2016, 75 of these OLT were carried out using livers from uDCD donors. Also, 3 of these patients (4%) developed hepatic artery thrombosis (HAT), and 6 (8%) developed primary nonfunction (PNF) after OLT, with 5 (6.7%) in the first 6-year period and 1 (1.3%) in the second 5-year period. In this study, we excluded the patients who developed HAT or PNF to investigate the true incidence of BCs in recipients of uDCD livers. Thus, the sample comprised 66 patients who fell into 1 of 2 groups: patients who developed BCs after OLT ( $n = 23$  patients) and patients without BCs ( $n = 43$ ).

This study was approved by our institutional review board and was closed on December 31, 2018, with a minimum follow-up period of 24 months after OLT. All transplant recipients were periodically seen in the outpatient clinic by Abdominal Organ Transplantation Unit surgeons. No organs from executed prisoners were used.

### CRITERIA FOR ACCEPTANCE OF uDCD LIVER GRAFTS

For acceptance of a uDCD graft, the period of donor cardiac arrest needed to be under 15 minutes and the elapsed time from advanced CPR to normothermic extracorporeal membrane oxygenation (NECMO) initiation needed to be under 150 minutes. All the donors in this study were maintained in NECMO for a maximum time of 300 minutes before the initiation of organ solution perfusion, according to our protocol for uDCD donors as previously described.<sup>(23)</sup> The criteria for acceptance of uDCD livers was as follows: donor age between 14 and 55 years, maximum levels of transaminases less than 4 times the upper limit of normal values, and the absence of alcoholic disease, drug addiction, history of

cancer, hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus infection, violent death, and abdominal trauma. During organ procurement, the liver graft must have a good appearance, consistency, and vascularization and lack ischemic signs in the gallbladder, choledochus, and intestine. In accordance with the experience accumulated (learning curve) during the first period (between January 2006 and December 2011), in the second period of this study (between January 2012 and December 2016), we changed the selection criteria, becoming more restrictive with the use of uDCD livers and excluding the liver graft during procurement when the liver, gallbladder, choledochus, or intestine showed signs of ischemia. This change in donor selection also coincided with an improved management of recipient intraoperative coagulation disorders, frequently seen during the first period, with the use of thromboelastography.

Donor warm ischemia time (DWIT), also called pre-NECMO warm ischemia time (WIT), is the sum time of circulatory arrest and pre-NECMO CPR. We routinely carried out a liver graft biopsy before cold perfusion and discarded those grafts that showed fibrosis or >30% macrosteatosis or when the time periods established in the protocol were exceeded. Flushing of the donor biliary tract was performed with preservation solution.

## DONOR AND RECIPIENT VARIABLES

The following donor data were recorded: variables related to uDCD donor maintenance after circulatory arrest and before organ procurement, age, sex, body mass index (BMI), cause of death, values of transaminases, pH, steatosis, preservation injury, cold ischemia time (CIT), recipient WIT, and preservation solution. Pre-OLT recipient data were also recorded: age; sex; BMI; OLT indication; Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score; wait-list time; hematological and liver function test values; and serum levels of albumin, creatinine, and sodium.

## PERIOPERATIVE VARIABLES, MORBIDITY/MORTALITY, AND PATIENT AND GRAFT SURVIVAL

Recipient hepatectomy was performed without venovenous bypass using the vena cava-sparing technique (piggyback). Biliary reconstruction was usually

performed by an end-to-end choledochocholedochostomy without a T-tube, using interrupted sutures of polyglyconate 5-0 or 6-0. We analyzed the following perioperative variables: biliary reconstruction techniques; transfusion of hemoderivatives; liver graft function parameters on the 1st, 7th, and 30th day after OLT; immunosuppressive regimen; post-OLT complications (BC, rejection, infection, or retransplantation); intensive care unit (ICU) and hospital stay; postoperative mortality; and patient and graft survivals.

Among BCs, NABSs were defined as any stricture, dilation, or irregularity of the intrahepatic or extrahepatic bile ducts with a patent hepatic artery, whereas anastomotic biliary strictures (ABSs) were defined as the lesions localized within the biliary anastomosis.<sup>(21)</sup> Mixed biliary strictures (MBSs) comprised those lesions that affected the biliary anastomosis and NABSs located in the hepatic hilum or intrahepatic bile ducts. The diagnosis of a biliary stricture was made based on clinical symptoms, alteration of liver function tests (cholestasis pattern), and ultrasound (US), and it was confirmed mainly by magnetic resonance imaging cholangiography (MRIC). Acute renal failure was defined as an increase in serum creatinine  $\geq 0.5$  mg/dL or 50% above the baseline value.<sup>(24)</sup>

## IMMUNOSUPPRESSION

The immunosuppressive regimen comprised tacrolimus and prednisone. Steroids were usually discontinued between 3 and 6 months after OLT. Tacrolimus trough levels were maintained at 10–15 ng/mL during the first month, at 8–12 ng/mL until the sixth month, and at 5–8 ng/mL thereafter. Mild episodes of acute rejection were treated with increasing doses of tacrolimus, whereas moderate or severe episodes were initially treated with 1 g of methylprednisolone intravenously for 3 days, followed by steroid recycling. In the rare cases of steroid-resistant rejection, thymoglobulin or basiliximab was added. When adverse events related to tacrolimus (nephrotoxicity, hypertension, and diabetes) were diagnosed, we decreased the tacrolimus doses to maintain trough levels at the lower limit of the target ranges at 5–6 ng/mL and added mycophenolate mofetil to the immunosuppressive regimen.

## STATISTICAL ANALYSIS

Quantitative variables were expressed as median values with ranges (0–100). Qualitative variables were expressed as percentages. Differences in

properties between qualitative variables were assessed by chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Comparison of quantitative variables was made by the Mann-Whitney U test. Graft and patient survivals were estimated using the Kaplan-Meier method. Comparison of survival curves was performed using the log-rank test. Variables with statistical significance in the univariate analysis were subsequently investigated in a multivariate analysis using logistic regression to evaluate the association between variables present at baseline evaluation and the development of BCs. All variables achieving  $P$  values of  $<0.10$  in the univariate analysis were included in the model. Results were expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). A  $P$  value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Analyses of these data were performed with SPSS Statistics, version 24 (IBM, Armonk, NY).

## Results

### DONOR AND RECIPIENT CHARACTERISTICS

We did not find any significant differences between the BC groups based on the characteristics of the uDCD donors related to the maintenance (Table 1). Recipient demographic variables were also similar in both groups (Table 2). HCV cirrhosis was the predominant indication for OLT ( $n = 42$ , 63.6%), followed by hepatocellular carcinoma (HCC;  $n = 35$ , 53.0%), alcoholic cirrhosis ( $n = 22$ , 33.3%), and HBV cirrhosis ( $n = 3$ , 4.5%). HCV cirrhosis ( $P = 0.01$ ) and HCC ( $P = 0.03$ ) were the significantly more frequent indications in non-BC patients, whereas MELD scores were significantly higher in BC patients ( $P = 0.03$ ). However,

other recipient characteristics, such as Model for End-Stage Liver Disease–sodium (MELD–Na) scores and laboratory test values, were similar across groups (Table 2).

### PERIOPERATIVE VARIABLES, MORBIDITY/MORTALITY, AND PATIENT AND GRAFT SURVIVAL

Perioperative variables, morbidity/mortality, and patient and graft survival were similar between the BC and non-BC groups (Table 3). Biliary reconstruction techniques were also similar in both groups, but transfusion of packed red blood cells (PRBCs) and fresh frozen plasma (FFP) was higher although not significantly different in the BC group. There were not significant differences between the groups regarding liver function parameters (glutamic oxaloacetic transaminase [GOT], glutamic pyruvic transaminase [GPT], gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], and bilirubin) on the 1st, 7th, and 30th day after OLT. All patients' immunosuppression regimen included tacrolimus, and mycophenolate mofetil was used at approximately equal rates in both groups. The rates of acute and chronic rejection and infection were also equivalent in both groups. Liver retransplantation was necessary in 3 patients because of the development of NABSs. The rate of acute renal failure at 1 month post-OLT was higher but not statistically significantly in the BC group and similar to non-BC at 1 year post-OLT. Hospital stay and postoperative mortality were not significantly different between groups.

Neither patient nor graft survival differed significantly between groups. The 1-, 3-, and 5-year patient survivals were 91.3%, 69.6%, and 65.2%, respectively,

TABLE 1. Variables Related to the Maintenance of uDCD Donors

	BC Group ( $n = 23$ )	Non-BC Group ( $n = 43$ )	$P$ Value
Circulatory arrest time, minutes	5 (0-10)	4 (0-21)	0.68
Out-of-hospital CPR, minutes	40 (27-100)	45 (5-70)	0.81
Cardiocompressor time, minutes	120 (39-130)	115 (45-150)	0.50
Pre-NECMO WIT (DWIT), minutes	134 (105-150)	131 (107-160)	0.58
NECMO time, minutes	218 (125-270)	220 (160-285)	0.86
Mean flow in pump, mL/minutes	3502 (3067-4100)	3925 (3125-4500)	0.58
1/6 molar bicarbonate in pump, mL	450 (150-750)	500 (0-750)	0.31
Blood in pump, mL	625 (0-1800)	250 (0-1500)	0.47
Hydroxyethyl starch, mL	500 (500-1500)	500 (0-1500)	0.15
Plasma-Lyte in pump, mL	1375 (500-3000)	1000 (250-3500)	0.24

NOTE: Data are given as median (range).



TABLE 2. Donor and Recipient Characteristics

	BC Group (n = 23)	Non-BC Group (n = 43)	P Value
Donor characteristics			
Age, years	39 (21-55)	45 (20-56)	0.44
Sex			0.57
Male	86.9%	81.4%	
Female	13.1%	18.6%	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.4 (20.8-48.9)	26.2 (18.7-33.2)	0.35
Causes of death			0.14
Arrhythmia	15 (65.2)	21 (48.8)	
Myocardial infarction	7 (30.4)	18 (41.9)	
Cerebrovascular	0 (0.0)	0 (0.0)	
Trauma	0 (0.0)	0 (0.0)	
Other	1 (4.3)	4 (9.3)	
GOT, IU/L	51 (17-200)	50 (11-320)	0.65
GPT, IU/L	34.5 (6-104)	28 (5-378)	0.55
Steatosis			0.50
Absent	9 (39.1)	21 (48.8)	
Macrosteatosis <30%	14 (60.9)	17 (39.5)	
Microsteatosis	0 (0.0)	3 (7.0)	
Macrosteatosis and microsteatosis	0 (0.0)	2 (4.7)	
Preservation injury			0.89
Absent	18 (78.3)	37 (86.0)	
Minimal	5 (21.7)	6 (14.0)	
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	
CIT, minutes	407 (180-510)	375 (250-605)	0.65
Recipient WIT, minutes	70 (45-90)	60 (30-90)	0.30
Preservation solution			0.69
Celsior	19 (82.6)	36 (83.7)	
Belzer	4 (17.4)	7 (16.3)	
Recipient characteristics			
Age, years	60 (42-70)	60.5 (36-70)	0.93
Sex			0.25
Male	82.6%	69.6%	
Female	17.4%	30.4%	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.4 (26.9-31.9)	26.7 (19.5-36.6)	0.88
OLT indications			
Alcoholic cirrhosis	10 (43.5)	12 (27.9)	0.14
HCV cirrhosis	10 (43.5)	32 (74.4)	0.01
HBV cirrhosis	1 (4.3)	2 (4.7)	0.80
HCC	8 (34.8)	27 (62.8)	0.03
MELD score	15.5 (9-29)	13 (6-28)	0.03
MELD-Na score	18 (9-36)	15.5 (7-28)	0.14
Wait-list time, days	195 (180-210)	150 (14-330)	0.19
Pre-OLT laboratory values			
Bilirubin, mg/dL	2.5 (0.5-27.2)	2.2 (0.5-8.7)	0.80
INR	1.5 (1.1-2.2)	1.4 (0.9-2.9)	0.93

TABLE 2. Continued

	BC Group (n = 23)	Non-BC Group (n = 43)	P Value
Hb, g/100 mL	11.8 (9.4-16.4)	12.7 (8.4-17)	0.08
Platelets ×10 <sup>3</sup>	81 (19-195)	77 (21-158)	0.55
Serum albumin, g/L	3.2 (2.4-4)	3.05 (2.15-4.7)	0.93
Serum creatinine, mg/dL	1.1 (0.7-1.8)	0.85 (0.4-1.3)	0.11
Serum sodium, mEq/L	135 (106-150)	138 (125-148)	0.20

NOTE: Data are given as n (%) or median (range) unless otherwise noted.

in the BC group versus 77.8%, 72.9%, and 72.9%, respectively, in the non-BC group ( $P = 0.89$ , Fig. 1A). The 1-, 3-, and 5-year graft survivals were 78.3%, 60.9%, and 56.5% in patients with BCs versus 77.8%, 72.9%, and 72.9% in patients without BCs ( $P = 0.38$ ; Fig. 1B). Of those BC patients who developed IC (NABSs and MBSs), the 1-, 3-, and 5-year patient survivals were 90.5%, 71.4%, and 66.7%, respectively, versus 77.8%, 70.2%, and 70.2%, respectively, in non-BC patients ( $P = 0.99$ ; Fig. 1C). The 1-, 3-, and 5-year graft survivals were 76.2%, 61.9%, and 57.1%, respectively, in IC-BC patients versus 70.4%, 62.8%, and 62.8%, respectively, in recipients without BCs ( $P = 0.94$ ; Fig. 1D). No independent risk factors were revealed by multivariate analysis for the development of BCs (Table 4). During the follow-up period, 7 (30.4%) patients died in the BC group (Table 5) and 11 (25.6%) patients in the non-BC group (HCV recurrence in 4, HCC recurrence in 2, respiratory infection in 2, invasive aspergillosis in 1, cerebral infarction in 1, and myocardial infarction in 1).

## DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF BCS AND FINAL STATUS OF BC PATIENTS

The incidence of BCs was 34.8% (23 patients). Dividing this series into 2 periods (between January 2006 and December 2011 and between January 2012 and December 2016), we found BC incidence significantly decreased in the second 5-year period (46.3% versus 16%, respectively;  $P = 0.02$ ).

The BC diagnosis was predominantly obtained through MRIC ( $n = 21$ ), but 1 patient each was diagnosed via computed tomography (CT) and drain of biliary fistulae (Table 5). Twelve (18.1%) BC patients

**TABLE 3. Perioperative Variables, Morbidity, and Mortality**

	BC Group (n = 23)	Non-BC Group (n = 43)	P Value
Perioperative variables			
Biliary reconstruction			0.88
Choledochocholedo- chostomy without T-tube	22 (95.7)	42 (97.7)	
Chol-Chol with T-tube	1 (4.3)	1 (2.3)	
HJ	0 (0.0)	0 (0.0)	
Transfusion			
PRBCs	12 (3-39)	8 (0-40)	0.20
FFP	18 (5-51)	14 (0-44)	0.20
Platelets	2 (0-8)	2 (0-5)	0.83
Fibrinogen	1 (0-10)	2 (0-10)	0.94
Operating time, minutes	540 (310-960)	480 (280-710)	0.21
Post-OLT liver function (1st day)			
GOT, IU/L	987 (359-1687)	915 (190-10,537)	0.94
GPT, IU/L	1050 (514-1336)	959 (470-3371)	0.93
GGT, IU/L	41 (30-48)	57 (26-129)	0.06
Bilirubin, mg/dL	4.8 (2.3-6.9)	2.2 (0.5-10.9)	0.30
Post-OLT liver function (7th day)			
GOT, IU/L	35 (11-265)	39 (17-229)	0.40
GPT, IU/L	83 (24-556)	181 (86-614)	0.40
GGT, IU/L	216 (47-1622)	195 (72-751)	0.93
Bilirubin, mg/dL	0.9 (0.49-18.2)	1 (0.4-12.9)	>0.99
Post-OLT liver function (30th day)			
GOT, IU/L	25 (12-82)	17 (4-112)	0.78
GPT, IU/L	35 (13-188)	28 (12-345)	0.66
GGT, IU/L	314 (41-627)	61 (33-1485)	0.07
Bilirubin, mg/dL	0.6 (0.5-14)	0.6 (0.2-22.8)	0.66
Immunosuppression			0.84
Tacrolimus	23 (100)	43 (100)	
Mycophenolate mofetil	11 (47.8)	25 (58.1)	
Post-OLT complications			
Acute rejection	7 (30.4)	8 (18.6)	0.55
Chronic rejection	2 (8.7)	1 (2.3)	0.25
Infection	3 (13.0)	8 (18.6)	0.31
Retransplantation for NABS	3 (13.0)	0 (0.0)	0.03
Acute renal failure (≤1 month)	4 (17.4)	5 (11.6)	0.40
Acute renal failure (≤12 months)	5 (21.7)	10 (23.3)	0.76
ICU stay, days	4 (2-28)	4 (1-26)	0.24
Hospital stay, days	16 (7-84)	11 (6-78)	0.18
Postoperative mortality	0 (0.0)	2 (4.7)	0.55

NOTE: Data are given as n (%) or median (range).

were diagnosed with NABSs at a median time of 85 days (range, 30-432 days) after OLT. The management of these biliary strictures started at a mean

time of 111 days (range, 36-2110 days) after OLT and consisted of percutaneous transhepatic biliary (PTB) dilation in 11 patients with a median of 8 dilations (range, 0-21), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) sphincterotomy and dilation in 2 patients; Roux-en-Y hepaticojejunostomy (HJ) in 2 patients, and retransplantation in 3 patients (Table 5). As of the study's conclusion, 10 of these patients were alive, and 2 patients died due to cerebral aspergillosis and biliary sepsis, respectively.

There were 6 (9.1%) patients who developed ABS and were diagnosed at a median time of 103 days (range, 51-813 days) after OLT; management was initiated at a median time of 278 days (range, 110-1037 days) after OLT (Table 5). All ABS patients were managed with a median of 5 PTB dilations (range, 2-17), 1 patient also received ERCP dilation, and 2 others received Roux-en-Y HJ in addition to PTB. During follow-up, 1 of these patients died due to lymphoma and another died due to HCC recurrence.

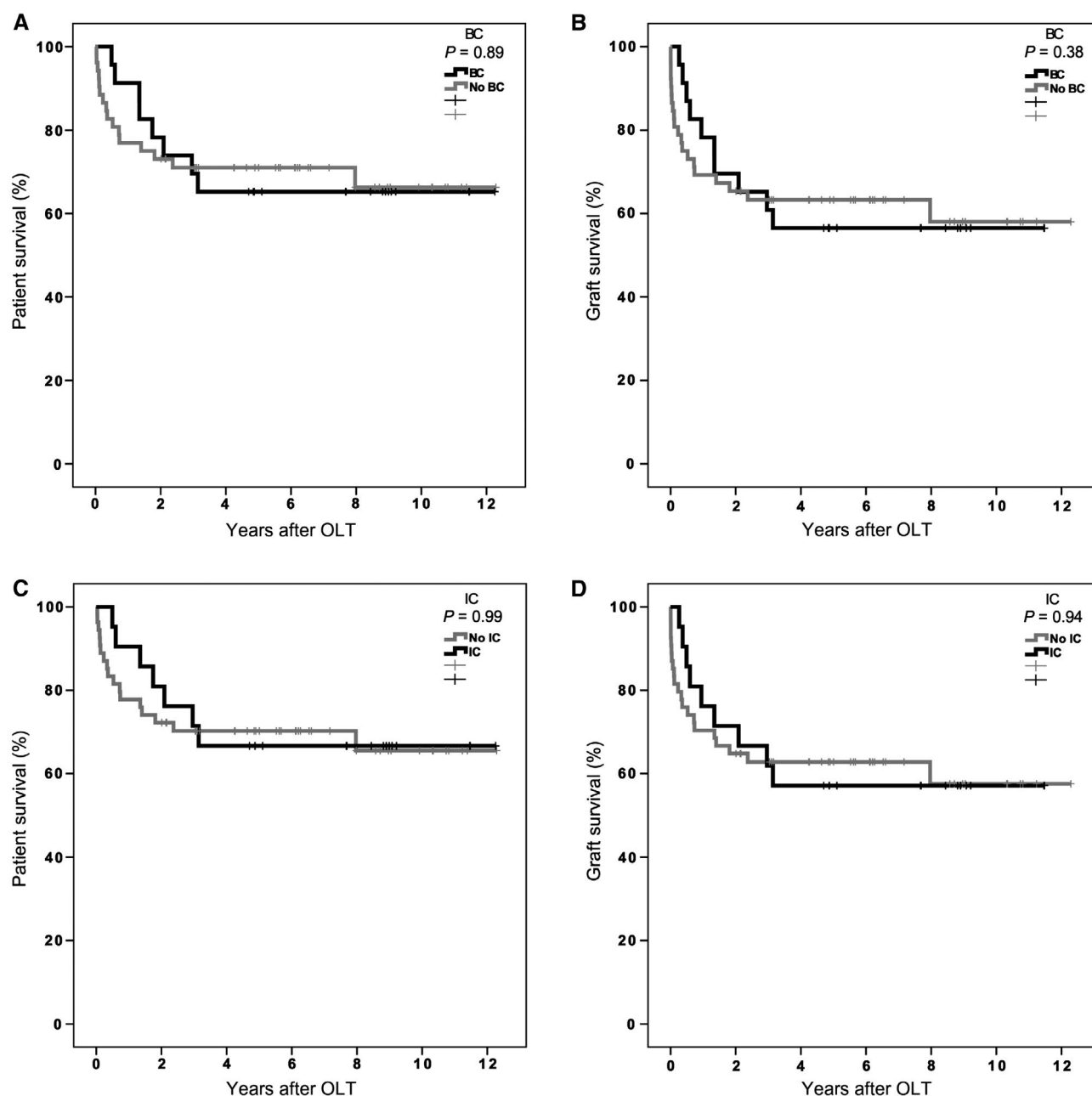
There were 4 (5.8%) patients who were diagnosed with MBS after a median period of 113 days (range, 40-345 days), and treatment began at a median time of 114 days (range, 39-579 days; Table 5). All patients were treated with a median of 4 PTB dilations (range, 1-11), and 2 patients underwent Roux-en-Y HJ. During follow-up, 3 of these patients died due to esophageal cancer, biliary sepsis, and HCV recurrence, respectively.

There was 1 (1.4%) patient who was diagnosed with a biliary fistula 15 days after OLT, which was treated by placing a T-tube that was removed 4 months later. This patient was alive at the conclusion of the study (Table 5).

## Discussion

Although important advances in OLT have been made, the incidence of post-OLT BCs has remained steady during the last 5 years and is associated with increased morbidity, mortality, and costs.<sup>(19,25,26)</sup> The overall rate of BCs is 9%-25% for recipients of DBD livers,<sup>(19,20,26-31)</sup> 19%-53% for recipients of cDCD livers,<sup>(4,17-20,26,27,29,31-33)</sup> and 9%-41.7% for recipients of uDCD livers.<sup>(14,15,25,34)</sup>

More specifically, NABSs have an incidence of 2.5%-34% and 0%-7.9% in cDCD and DBD recipients, respectively,<sup>(4,6,7,18,35,36)</sup> versus an incidence of 8%-25% in uDCD recipients.<sup>(14,15,25,34)</sup> The use



**FIG. 1.** Graft and patient survival rates. (A) A comparison of patient survival in recipients of uDCD donor livers who developed BCs versus those who did not (non-BC group). The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 91.3%, 69.6%, and 65.2%, respectively, in the BC group versus 77.8%, 72.9%, and 72.9%, respectively, in the non-BC group ( $P = 0.89$ ). (B) A comparison of graft survival rates in recipients of uDCD donor livers who developed BCs versus those who did not (non-BC group). The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 78.3%, 60.9%, and 56.5%, respectively, in the BC group versus 77.8%, 72.9%, and 72.9%, respectively, in the non-BC group ( $P = 0.38$ ). (C) A comparison of patient survival between the subgroup of recipients of uDCD donor livers who developed IC-BCs (NABS and MBS) versus patients who did not develop BC (non-BC group). The 1-, 3-, and 5-year patient survival rates were 90.5%, 71.4%, and 66.7%, respectively, in IC-BCs versus 77.8%, 70.2%, and 70.2%, respectively, in the non-BC group ( $P = 0.99$ ). (D) A comparison of graft survival between the subgroup of recipients of uDCD donor livers who developed IC-BCs (NABS and MBS) versus patients who did not develop BC (non-BC group). The 1-, 3-, and 5-year graft survival rates were 76.2%, 61.9%, and 57.1%, respectively, in IC-BCs versus 70.4%, 62.8%, and 62.8%, respectively, in the non-BC group ( $P = 0.94$ ).

TABLE 4. Multivariate Logistic Regression Analysis of Predictors of Overall BCs

Parameters	Overall BCs			NABS + MBS		
	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value
Donor age	0.976	0.927-1.027	0.35	0.998	0.785-1.954	0.42
MELD score	1.078	0.971-1.196	0.16	1.680	0.923-1.362	0.23
Mean pump flux <3.7 L/minute	0.999	0.998-1.001	0.41	0.988	0.905-1.095	0.66
Pre-NECMO GOT	0.999	0.996-1.002	0.64	0.966	0.897-1.091	0.79
Pre-NECMO GPT	0.999	0.997-1.002	0.67	0.965	0.888-1.112	0.76
Flow in pump <3 L/minute	1.508	0.431-5.281	0.52	1.650	0.324-6.214	0.54
Last GOT in NECMO	0.999	0.173-1.004	0.68	0.985	0.924-1.065	0.43
Last GPT in NECMO	0.998	0.993-1.003	0.47	0.977	0.952-1.051	0.33
Recipient WIT	10.010	0.409-244.77	0.16	12.268	0.502-165.24	0.17
CIT	0.902	0.121-6.734	0.92	0.989	0.235-5.241	0.69
PRBC transfusion	1.050	0.973-1.050	0.58	1.230	0.887-1.325	0.60
FFP transfusion	1.030	0.989-1.072	0.15	1.200	0.894-1.267	0.54
Recipient BMI	1.084	0.951-1.235	0.23	1.320	0.857-1.652	0.34

of uDCD livers is associated with a higher risk of NABSs due to longer periods of ischemia, attributable to the sum of several risk factors, such as imprecise circulatory arrest time, out-of-hospital CPR, and longer cardiocompressor time periods,<sup>(23)</sup> whereas cDCD donors are ideally exposed to a DWIT of <30 minutes.<sup>(6)</sup> Furthermore, although previous reports using uDCD livers<sup>(14,25,34)</sup> demonstrated no significant differences in 1-year patient survival between recipients of uDCD and DBD livers (>80% in both groups), 1-year graft survival was significantly lower in recipients of uDCD livers (range, 55%-70%). Other factors independently associated with BCs include the use of a uDCD or cDCD liver, elderly donor, donor weight over 100 kg, cholestatic liver disease, recipient age over 60 years, Child-Pugh class C, MELD score, Belzer preservation solution, split grafts, CIT of more than 8-10 hours, DWIT, and Roux-en-Y HJ.<sup>(4,19,20,26,27,36,37)</sup> A recent multicenter Spanish study has demonstrated that the use of post-mortem normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in cDCD donors significantly reduces overall BCs (8% versus 31%), ischemic-type biliary lesions (2% versus 13%), and graft loss (11% versus 24%).<sup>(10)</sup>

In our study, the overall rate of BCs was 34.8% (23 of 66 OLT patients) after the exclusion of patients with HAT and PNF. Because the association between HAT and the development of BCs is well known,<sup>(25,38)</sup> we excluded the patients who developed HAT or PNF to remove these confounding

patients from studying the outcomes of uDCD livers. Our most frequent BCs were NABSs (18.1%), followed by ABSs (9.1%) and MBSs (6%), and patient diagnoses with these complications were performed 30-813 days after OLT. In the last 5 years of our 11-year study, we observed a significant decrease in the overall rate of BCs relative to the first 6-year period (46.3% versus 16%) as well as a nonstatistically significant decrease in the rate of PNF (10.4% versus 3.7%), which we attribute to improvements in stricter donor and recipient selection and perioperative management (use of thromboelastography).<sup>(23)</sup> The learning curve has contributed to the improvement of our results using these complex uDCD donors.

Only 1 study of uDCD livers has been published that includes an in-depth analysis of BCs after OLT. Comparing recipients of DBD and uDCD livers in a multivariate analysis, it concluded that only HAT and the use of uDCD livers are independent risk factors for NABSs, describing no detectable impact of circulatory arrest time and donor WITs and CITs on the development of BCs.<sup>(25)</sup>

In our comparative analysis, we did not find significant differences in donor variables between BC and non-BC patients, with the exception that HCV cirrhosis and HCC as OLT indications were significantly more common in the non-BC group, and the mean MELD score was significantly higher in the BC group. The low MELD score seen across patients in this study reflects the utilization of suboptimal uDCD donors in



TABLE 5. BCs, Management, and Current Status

Types of BCs	Diagnosis	Time From OLT to BC Diagnosis (days)	Time From OLT to PTB Dilation (days)	PTB Dilation (times)	ERCP Dilation	Surgical Procedure	Re-OLT	Current Status (Cause of Death)
NABS (18.1%)		median, 85 (range, 30-432)	median, 111 (range, 36-2110)	median, 8 (range, 0-21)				
Patient 1	MRIC	99	272	1	—	—	Yes	Alive
Patient 2	MRIC	108	108	1	—	—	Yes	Deceased (cerebral aspergillosis)
Patient 3	MRIC	57	—	—	—	—	Yes	Alive
Patient 4	MRIC, US	56	58	10	—	—	—	Deceased (biliary sepsis)
Patient 5	MRIC	60	2110	7	Yes	—	—	Alive
Patient 6	MRIC, US	432	445	21	—	Roux-en-Y HJ	—	Alive
Patient 7	MRIC	98	111	12	—	Roux-en-Y HJ	—	Alive
Patient 8	MRIC, US	76	78	17	—	—	—	Alive
Patient 9	MRIC	167	359	8	—	—	—	Alive
Patient 10	MRIC	85	116	16	Yes	—	—	Alive
Patient 11	MRIC	91	91	3	—	—	—	Alive
Patient 12	MRIC	30	36	2	—	—	—	Alive
ABS (9.1%)		median, 103 (range, 51-813)	median, 278 (range, 110-1037)	median, 5 (range, 2-17)				
Patient 13	MRIC	51	303	17	—	—	—	Deceased (lymphoma)
Patient 14	MRIC	253	278	5	Yes	—	—	Deceased (HCC recurrence)
Patient 15	MRIC	103	110	4	—	—	—	Alive
Patient 16	MRIC	68	175	5	—	—	—	Alive
Patient 17	CT scan, US	813	837	2	—	Roux-en-Y HJ	—	Alive
Patient 18	MRIC	188	1037	3	—	Roux-en-Y HJ	—	Alive
MBS (6%)		median, 113 (range, 40-345)	median, 114 (range, 39-579)	median, 4 (range, 1-11)				
Patient 19	MRIC	345	579	11	—	—	—	Deceased (esophageal cancer)
Patient 20	MRIC, US	40	39	4	—	Roux-en-Y HJ	—	Deceased (biliary sepsis)
Patient 21	MRIC	113	114	3	—	—	—	Deceased (HCV recurrence)
Patient 22	MRIC	190	321	1	—	Roux-en-Y HJ	—	Alive
Fistulae (1.5%)								
Patient 23	Peribiliary drainage	15	—	0	—	T-tube	—	Alive

HCC patients with acceptable liver function with the intention of reducing waiting time and mortality. It has been reported that patients with HCC are ideal candidates for cDCD livers due to their potentially easier hepatectomy and less complicated intraoperative course.<sup>(39)</sup> According to our experience and that of other uDCD studies,<sup>(14,15)</sup> the majority of recipients had low MELD scores, and HCC was the main indication for OLT. In our multivariate Cox regression analysis, MELD score did not have an influence on the development of BCs. Between BC and non-BC patient groups, perioperative variables and posttransplant complications were similar, as was the incidence of renal failure at 1 and 12 months after OLT, ICU stay, and postoperative mortality.

The majority of BC cases are diagnosed within the first year after OLT.<sup>(18,40)</sup> In our study, we observed a similar pattern (median, 85, 103, and 113 days for NABS, ABS, and MBS, respectively). Conversely, NABS has both early- and late-onset forms: In recipients of cDCD livers, early-onset NABS is usually ischemia-related, whereas late-onset NABS is immunological.<sup>(21)</sup> Therefore, to accurately investigate the incidence of NABS in recipients of uDCD livers, completing a longterm follow-up (minimum 24 months in our study) is crucial. Indeed, one of our patients was diagnosed with NABS 432 days after OLT.

Most studies analyzing BCs after OLT compare the use of DBD and cDCD livers. In these studies, 3 interconnected mechanisms for the development of NABSs have been highlighted: cold and warm ischemia/reperfusion injury, induction of injury by cytotoxic bile salts due to inadequate bile flushing at organ procurement, and immune-mediated injury (ABO-incompatible OLT).<sup>(41,42)</sup> Furthermore, insufficient flushing of the peribiliary capillary plexus, long DWIT, long WIT, CIT of more than 8–10 hours, and the use of Roux-en-Y HJ as a biliary reconstruction technique<sup>(9)</sup> may contribute to the development of NABS in recipients of cDCD livers.<sup>(20,27,37,42,43)</sup> We have not found any significant differences between both groups regarding WIT, CIT, and hemoderivative transfusion, although values were higher in the BC group. These factors are known to be related to the development of BCs,<sup>(18,22,36,37)</sup> and despite the lack of statistical significance, perhaps the sum of these risk factors could have contributed to the development of BCs. Finally, DWIT >30 minutes has been associated with graft loss.<sup>(20,43)</sup>

An incomplete flushing of the peribiliary plexus has been attributed to the higher viscosity of Belzer preservation solution in comparison with the lower viscosity of the histidine-tryptophan-ketoglutarate solution.<sup>(37)</sup> For this reason, the low-viscosity solution has been recommended, given the significantly reduced rate of associated IC.<sup>(37,44)</sup> To improve peribiliary vascularization, we routinely used Celsior preservation solution, which is also characterized by a low viscosity. We performed the flushing of the biliary tract with preservation solution as well, with the intent to prevent or decrease the incidence of BCs. No other measures, such as hepatic artery washing or tissue plasminogen activator (tPA) administration, were taken.

The presence of BCs in this study was suggested by clinical features (cholangitis) and US/Doppler examination and was confirmed through MRIC, which has a sensitivity of 93%–100% in detecting biliary strictures.<sup>(6,45)</sup> Interventional therapy is indicated in symptomatic patients or in those with cholestatic liver disease<sup>(4,43)</sup> and was preferentially initiated with repeated percutaneous transhepatic cholangiography balloon dilations and biliary drainage in the majority of our BC cases (21 patients). Alternatively, other clinicians use ERCP with balloon dilation or stenting,<sup>(46)</sup> but we performed this therapeutic procedure in only 3 patients. In cases of percutaneous transhepatic cholangiography and/or ERCP failure, a Roux-en-Y HJ must be performed in patients with biliary anastomoses (ie, ABS), biliary strictures located at the biliary confluence (ie, NABS), or both (ie, MBS). According to several reports using cDCD livers, severe BCs, such as NABSs, require chronic longterm management<sup>(19)</sup> by endoscopic, radiological, and surgical procedures and are associated with a decline in quality of life.<sup>(7,47)</sup> Retransplantation is indicated only in those recipients with bilateral multifocal strictures or diffuse necrosis of the bile ducts<sup>(18,28)</sup> or after the failure of radiological, endoscopic, or HJ procedures. Previous studies indicated that the rate of retransplantation after the development of NABSs among the recipients of cDCD livers was 6.1%–45.8%<sup>(4,6,7,18)</sup> and 8.8%–18.5%<sup>(25,34)</sup> among uDCD recipients. In our study, 16 (24.2%) patients developed NABSs or MBSs, but only 3 (4.5%) patients required retransplantation due to deterioration of their clinical conditions or PTB dilation failure.

There are several limitations to this study. Data were collected retrospectively, subject to the biases typical for such studies, and our sample size was limited. Perhaps, with a larger sample size of patients, risk factors for BCs in multivariate analysis will emerge.

In conclusion, we found lower, but not significant, patient and graft survival in patients who develop BCs after OLT using uDCD livers. Multivariate analysis did not identify any significant risk factors for the development of either overall BCs or IC (NABS or MBS). However, the study is limited by its retrospective design and limited sample size. Complications were managed in most patients through radiological, endoscopic, or Roux-en-Y HJ procedures. Retransplantation was only necessary in rare cases, after the failure of biliary dilation or surgical procedures and deteriorating patient condition. Better results were obtained in the second period of this study due to improvements in donor and recipient selection and perioperative management.

## REFERENCES

- 1) Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994;20(pt 1):829-838.
- 2) Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:651-663.
- 3) Jiménez-Romero C, Caso Maestro O, Cambra Molero F, Justo Alonso I, Alegre Torrado C, Manrique Municio A, et al. Using old liver grafts for liver transplantation: where are the limits? *World J Gastroenterol* 2014;21:10691-10702.
- 4) Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg* 2010;97:744-753.
- 5) Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, Wang E, Lyuksemburg V, Chang Y, et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit. *Liver Transpl* 2012;18:630-640.
- 6) Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, Perry DK, Sibulesky L, Pungpapong S, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2012;18:101-111.
- 7) Doyle MB, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu I, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg* 2015;221:142-152.
- 8) Laing RW, Scalera I, Isaac J, Mergental H, Mirza DF, Hodson J, et al. Liver transplantation using grafts from donors after circulatory death: a propensity score-matched study from a single center. *Am J Transplant* 2016;16:1795-1804.
- 9) Goldberg DS, Karp SJ, McCauley ME, Markmann JF, Croome KP, Taner CB, et al. Interpreting outcomes in DCDD liver transplantation: first report of the multicenter IDOL consortium. *Transplantation* 2017;101:1067-1073.
- 10) Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruiz P, Gastaca M, Rivas JJ, et al. Normothermic regional perfusion versus super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2019;70:658-665.
- 11) Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation* 2003;76:1068-1073.
- 12) Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 2007;7:1849-1855.
- 13) Jiménez-Galanes S, Meneu-Díaz MJ, Elola-Olaso AM, Pérez-Saborido B, Yiliam FS, Calvo AG, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 2009;15:1110-1118.
- 14) Savier E, Dondero F, Vibert E, Eyraud D, Brissson H, Riou B, et al.; for Donation After Cardiac Death Study Group. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl* 2015;21:631-643.
- 15) De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Botta F, Ferla F, Andorno E, et al. Liver grafts from donors after circulatory death on regional perfusion with extended warm ischemia compared with donors after brain death. *Liver Transpl* 2018;24:1523-1535.
- 16) Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893-2894.
- 17) Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation* 2003;75:1659-1663.
- 18) Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, D'Alessandro A. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg* 2011;253:817-825.
- 19) Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, Dzebisashvili N, Schnitzler M, Tuttle-Newhall JE, Segev DL. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes. *Liver Transpl* 2014;20:446-456.
- 20) de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant* 2009;9:773-781.
- 21) Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, Porte RJ. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* 2007;13:708-718.
- 22) Taner CB, Bulatao IG, Perry DK, Sibulesky L, Willingham DL, Kramer DJ, Nguyen JH. Asystole to cross-clamp period predicts development of biliary complications in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Transpl Int* 2012;25:838-846.
- 23) Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Caso O, Marcacuzco A, García-Sesma A, et al. Liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory death: a 10-year single center experience. *Transplantation* 2019;103:2497-2505.
- 24) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448-1460.
- 25) Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation* 2008;85:9-14.
- 26) Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg* 2011;253:259-264.

- 27) Senter-Zapata M, Khan AS, Subramanian T, Vachharajani N, Dageforde LA, Wellen JR, et al. Patient and graft survival: biliary complications after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2018;226:484-494.
- 28) Lee HW, Suh KS, Shin WY, Cho EH, Yi NJ, Lee JM, et al. Classification and prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1736-1742.
- 29) Pine JK, Aldouri A, Young AL, Davies MH, Attia M, Toogood GJ, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl* 2009;15:1072-1082.
- 30) Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int* 2011;24:379-392.
- 31) DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from matched control study in a single large volume center. *Ann Surg* 2011;254:716-722.
- 32) O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Harrison EM. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int* 2014;27:1159-1174.
- 33) Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Lyuksemburg V, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: the untold story. *Surgery* 2009;146:543-552.
- 34) Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:162-170.
- 35) Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, Xia VW, Kaldas FM, Petrowsky H, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg* 2011;146:1017-1023.
- 36) Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, Perkins JD, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2008;14:604-610.
- 37) Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010;23:14-22.
- 38) Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:885-890.
- 39) Croome KP, Lee DD, Perry DK, Burns JM, Nguyen JH, Keaveny AP, Taner CB. Comparison of longterm outcomes and quality of life in recipients of donation after cardiac death liver grafts with a propensity-matched cohort. *Liver Transpl* 2017;23:342-351.
- 40) Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw AS, Limburg AJ, Slooff MJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 2007;13:725-732.
- 41) Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:517-524.
- 42) Op den Dries S, Sutton ME, Lismann T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation* 2011;92:373-379.
- 43) Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006;82:1683-1688.
- 44) Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiha T, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:540-545.
- 45) Kitazono MT, Qayyum A, Yeh BM, Chard PS, Ostroff JW, Coakley FV. Magnetic resonance cholangiography of biliary strictures after liver transplantation: a prospective double-blind study. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:1168-1173.
- 46) Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008;14:759-769.
- 47) Lerut J. Biliary tract complications and its prevention. *Liver Transpl* 2015;21(suppl 1):S20-S23.